

TS. PHAN QUỐC KINH

# GIÁO TRÌNH

# CÁC HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN

# CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC



TS. PHAN QUỐC KINH

GIÁO TRÌNH  
**CÁC HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN  
CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC**

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM



## LỜI GIỚI THIỆU

Từ xa xưa, con người đã biết sử dụng một số cây cỏ để làm thực phẩm và để làm thuốc điều trị bệnh tật và các vết thương. Theo dòng lịch sử đã hình thành các nền y dược học cổ truyền nổi tiếng ở La Mã, Ai Cập, Trung Quốc, Ấn Độ, châu Âu, Bắc Mỹ, Mỹ Latinh,...

Từ chỗ chỉ biết khai thác các cây cỏ hoang dại để sử dụng, dần dần con người đã biết trồng trọt nhiều loại cây lương thực, thực phẩm và các cây cỏ dùng làm thuốc, mỹ phẩm.

Đầu thế kỷ XIX, sau khi Friedrich Sertürner chiết xuất được morphin từ nhựa quả thuốc phiện vào năm 1805 thì các nhà khoa học mà chủ yếu là các nhà hoá học và sinh học đã tập trung nghiên cứu các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học từ cây cỏ và đó là tiền đề cho sự ra đời của ngành Hoá học thực vật – Phytochemistry.

Các nhà hoá thực vật đã chiết xuất và xác định được nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học cao từ cây cỏ như quinin trong vỏ cây canh kina để điều trị sốt rét, cafein từ lá chè, hạt cà phê có tác dụng kích thích hệ thống thần kinh trung ương. Vitamin C từ quả chanh, cam có tác dụng phòng và điều trị bệnh chảy máu dưới da cho các thuỷ thủ đi biển lâu ngày. Ngoài ra còn phát hiện được nhiều hợp chất có hoạt tính trừ sâu phá hoại cây trồng như nicotin từ cây thuốc lá, pyrethrin từ hoa cúc trừ sâu, rotenon từ cây đuốc cá.

Trong những năm giữa thế kỷ XX, khi ngành Hoá học hữu cơ phát triển và đạt được nhiều thành tựu rực rỡ trong việc phát minh các sulfamit, aspirin, paracetamol, veronal, gardenal,... và tổng hợp toàn phần được nhiều nhóm thuốc hoá học mới, có hiệu quả điều trị cao thì chủ yếu các nhóm thuốc quan trọng là các thuốc tổng hợp hoá học toàn phần từ các nguyên liệu cơ bản có trong than đá, dầu mỏ,...

Nhưng sau đó các nhà khoa học đã phát hiện ra rằng nhiều thuốc tổng hợp hoá học toàn phần có cấu trúc hoá học xa lạ, ngoại lai với cấu trúc hoá học của các hợp chất thiên nhiên nên đã sinh ra nhiều tác dụng phụ độc hại cho cơ thể con người mà chủ yếu là gây quái thai, ung thư và các tai biến nguy hiểm khác như dị ứng, điếc, rụng tóc,...

Vì vậy, nhiều nhà khoa học đã quay lại nghiên cứu các hợp chất thiên nhiên, vì các chất này có sẵn trong thiên nhiên, có nguồn gốc thiên nhiên, ít gây các phản ứng độc hại, đặc biệt là không gây tác dụng xấu lên hệ thống gen của người sử dụng, không gây các đột biến gen. Các hợp chất thiên nhiên không chỉ được nghiên cứu từ các cây cỏ, mà còn lấy từ động vật, vi sinh vật và được gọi chung là

các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học. Từ đó hình thành ngành Hoá học các hợp chất thiên nhiên – Chemistry of Natural Products và sau đó phát triển thành ngành Hoá hữu cơ sinh học – Bioorganic Chemistry.

Nhờ những phát minh mới của các nhà khoa học, ngành Hoá học các hợp chất thiên nhiên đã cung cấp cho con người nhiều loại thuốc quý giá có tác dụng phòng và điều trị nhiều bệnh tật nguy hiểm như các chất kháng sinh điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nguy hiểm, các corticosteroid chống viêm, chống dị ứng, các hormon steroid sinh dục chống lão hoá, tăng sinh lực, kéo dài tuổi thọ, các thuốc điều trị ung thư như vincaleucoblastin, vincaleucocristin từ lá dừa cạn, taxol từ thông đỏ, camptothecin từ cây *Campotheca acuminata*. Nhiều nhà khoa học nghiên cứu trong lĩnh vực các chất alcaloid, vitamin, steroid, prostaglandin, hormon peptid,... đã được nhận giải Nobel.

Các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học không những được sử dụng rộng rãi trong y học mà còn được dùng phổ biến trong chăn nuôi, trồng trọt, thú y và mỹ phẩm.

Đặc biệt trong 20 năm trở lại đây, các hợp chất thiên nhiên còn được sử dụng rộng rãi và có hiệu quả trong sản xuất các thực phẩm chức năng (functional food), bổ sung dinh dưỡng (dietary supplements) hay thực phẩm thuốc (neutraceuticals) là các sản phẩm nâng cao sinh lực, nâng cao sức khoẻ cho con người, chống oxy hoá, chống lão hoá, tăng cường miễn dịch, phòng và hỗ trợ điều trị bệnh tật, nâng cao tuổi thọ như các carotenoid, các flavonoid, các vitamin, các acid amin, các enzym.

Cũng cần chú ý rằng, trong khoa học đã khám phá và sử dụng được nhiều hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học quý giá từ cây cỏ, động vật và vi sinh vật, nhưng thế giới sinh vật rất phong phú và đa dạng và còn nhiều loài sinh vật chưa được nghiên cứu khai thác, đặc biệt là các sinh vật biển, nhất là các sinh vật ở biển sâu.

Tập sách này sẽ trình bày các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học đang được sử dụng làm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm chức năng cho người, các sản phẩm dùng cho nông nghiệp, các chất này được phân loại theo cấu tạo hoá học thành các nhóm chính sau:

- Chương 1. Các chất alcaloid**
- Chương 2. Các chất terpenoid**
- Chương 3. Các chất steroid**
- Chương 4. Các chất flavonoid**
- Chương 5. Các chất vitamin**
- Chương 6. Các chất kháng sinh**
- Chương 7. Các acid béo chưa no và các prostaglandin**
- Chương 8. Các hormon**
- Chương 9. Các chất khác**

Hà Nội 2011,  
**TS. PHAN QUỐC KINH**

## GIỚI THIỆU CHUNG

Các alcaloid là các hợp chất hữu cơ trong thực vật có chứa một hay nhiều nguyên tử nitơ trong phân tử và chúng có tính kiềm. Đã chiết xuất và xác định cấu tạo hóa học của khoảng 10.000 chất alcaloid khác nhau trong cây cỏ. Một ít alcaloid còn được xác định từ một số động vật như kiến, cúc hay nấm cưa, loã mạch.

Nhiều alcaloid là những chất có độc tính rất cao như aconitin trong ô đầu, strychnin trong hạt mă tiền, gelsemin trong lá ngón, solanin trong mầm khoai tây và nhiều trường hợp ngộ độc dẫn đến tử vong do dùng nhầm các chất này.

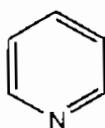
– Để phân loại các alcaloid người ta dựa vào vị trí của N trong phân tử của alcaloid:

+ Các alcaloid có N ở mạch nhánh, không có N ở trong nhân như capsaicin trong quả ớt, ephedrin trong ma hoàng.

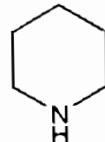
+ Các alcaloid có N trong nhân dị vòng như nicotin trong thuốc lá, morphin trong thuốc phiện.

Tuỳ theo bản chất của các vòng chứa nitơ mà người ta chia ra các nhóm alcaloid dị vòng khác nhau như sau:

\* Các alcaloid là dẫn xuất của vòng pyridin hay piperidin như nicotin trong thuốc lá, arecolin trong hạt cau, lobelin trong cây *Lobelia inflata*.

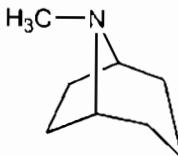


Pyridin



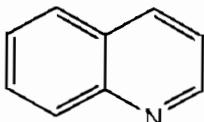
Piperidin

\* Các alcaloid là dẫn chất của tropan như atropin và scopolamin trong cà độc dược, cocaine trong lá coca.

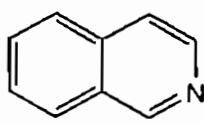


Tropan

\* Các alcaloid là dẫn xuất của quinolin như quinin, quinidin trong vỏ cây canh kina.



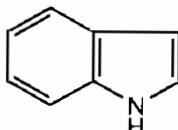
Quinolin



Isoquinolin

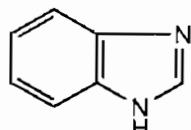
\* Các alcaloid là dẫn xuất của isoquinolin như L-tetrahydropalmatin trong củ bình vôi, berberin trong hoàng liên gai, morphin trong nhựa thuốc phiện, emetin trong rễ Ipeca, nuciferin trong lá sen, tubocurarin trong cây *Chondodendron tomentosum*.

\* Các alcaloid là dẫn xuất của indol như strychnin trong hạt mā tiễn; reserpin trong rễ ba gác; vinblastin, vincristin trong lá dừa cạn.



Indol

\* Các alcaloid là dẫn xuất của purin như cafein, theobromin trong chè.

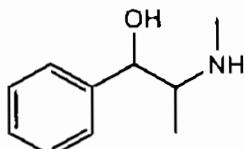


Purin

Và các alcaloid có các dị vòng khác như  $\alpha$ -dichroin (lá thường sơn) có nhân quinazolin, solanidin (trong mầm khoai tây) có nhân steroid, aconitin (trong ô đầu) có nhân cấu trúc terpenoid,...

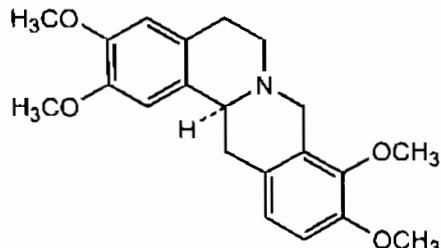
– Căn cứ vào số hoá trị của nitơ, người ta còn chia ra các nhóm alcaloid khác nhau:

+ Các alcaloid có nitơ hoá trị ba hầu hết là các alcaloid nằm trong nhóm này. Ví dụ: ephedrin trong ma hoàng.



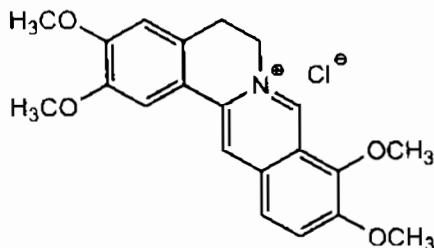
Ephedrin

L-tetrahydropalmatin trong củ bình vôi.



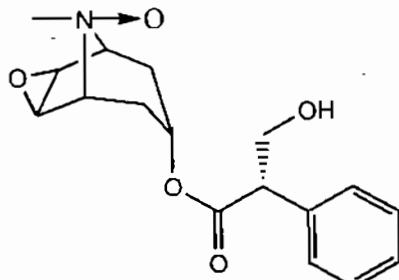
L-tetrahydropalmatin

+ Các alcaloid có nitơ hoá trị 5. Có hai nhóm nhỏ, các alcaloid bậc 4 như palmatin trong hoàng đằng, berberin trong hoàng liên gai. Các chất này có màu vàng đậm.



Palmatin clorua

Các N-oxyt alcaloid như genoscopolamin



Genoscopolamin

Dưới tác dụng của nước oxy già cũng có thể chuyển nhiều alkaloid thành các N–oxytalcaloid (genoalcaloid) như genoatropin, genostrychnin. Khi chuyển sang genoalcaloid thì độc tính của alkaloid sẽ giảm đi nhiều lần nhưng vẫn giữ được các hoạt tính điều trị của chúng.

### 1.1. LÝ HOÁ TÍNH CỦA CÁC ALCALOID

Đa phần các alkaloid ở dưới dạng thể rắn và không có màu. Các alkaloid chỉ có các nguyên tử C, H, N thì thường ở thể lỏng như nicotin. Đại bộ phận các alkaloid có cả các nguyên tố C, H, N, O trong phân tử và thường ở thể rắn, không tan trong nước, tan trong các dung môi hữu cơ. Chúng thường có màu trắng hay không có màu. Chúng có thể tạo muối với các acid vô cơ và hữu cơ, các muối này tan trong nước nhưng không tan trong các dung môi hữu cơ. Người ta thường sử dụng các đặc tính này để chiết xuất và tách riêng các alkaloid từ dược liệu.

Trong khi đó các alkaloid có nitơ hoá trị 5 (amin bậc 4) thì thường có màu vàng cam hay vàng đỏ. Bản thân các alkaloid này tan được trong nước và không tan trong các dung môi hữu cơ. Các muối của chúng cũng tan được trong nước và trong các dung dịch cồn loãng.

### 1.2. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CÁC ALCALOID

Chỉ có vài chục alkaloid được sử dụng rộng rãi trong y học và nông nghiệp như nicotin, anabasin, atropin, hyoscyamin, scopolamin, quinin, quinidin, L-tetrahydro-palmatin, berberin, morphin, codein, papaverin, emetin, tubocurarin, strychnin, vincamin, vinblastin, vincristin, yohimbin, cafein, theobromin, theophyllin, ephedrin, colchicin,...

Các quy trình điều chế các alkaloid dựa vào các đặc điểm hoá lý của từng alkaloid riêng biệt. Ví dụ: với alkaloid nicotin thì dùng phương pháp bốc hơi cùng hơi nước. Cụ thể: tán nhỏ sợi thuốc lá sau khi đã sấy khô, kiềm hoá bằng ammoniac hay  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  hoặc dung dịch NaOH loãng để chuyển các muối alkaloid trong cây thành dạng base rồi cát kéo bằng hơi nước. Thường dung các dung dịch acid để chuyển nicotin lỏng thành các muối để phân lập riêng và tinh chế.

Với các alkaloid bậc 3 dạng rắn thì sử dụng các phương pháp sau:

– Chiết các alkaloid dưới dạng muối bằng các dung dịch acid loãng.

Nguyên liệu sau khi tán nhỏ được chiết xuất bằng dung dịch acid acetic loãng hay dung dịch acid sulfuric loãng, có thể đun nóng để chiết thì sẽ đạt được hiệu suất cao hơn.

Các dung dịch chiết có chứa các alcaloid dưới dạng muối được bốc hơi dưới áp suất giảm thành cao đặc. Sau đó kiềm hoá để chuyển các alcaloid thành dạng base và dùng dung môi hữu cơ để chiết các alcaloid này. Bốc hơi các dung môi sẽ được hỗn hợp các alcaloid.

– Chiết xuất các alcaloid dưới dạng các base bằng các dung môi hữu cơ.

Tán nhỏ nguyên liệu, làm ẩm và trộn với  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  hay NaOH để chuyển các alcaloid thành dạng base. Sau đó chiết bằng dung môi hữu cơ thích hợp hoặc bằng phương pháp cất hồi lưu hay bằng phương pháp ngấm kiệt. Thường sử dụng các dung môi hữu cơ như xăng nhẹ, benzen, chlorofoc, dichloromethan để chiết.

Sau khi nhận được dịch chiết thì bốc hơi bớt dung môi dưới áp suất giảm rồi hoà dịch chiết đã cô đặc với các dung dịch acid loãng. Như vậy các alcaloid sẽ chuyển sang các dạng muối tan được trong dung dịch. Kiềm hoá dung dịch acid này để chuyển các alcaloid sang dạng base. Các alcaloid sẽ kết tủa, có thể lọc lấy riêng hay có thể dung các dung môi hữu cơ thích hợp để chiết xuất chúng.

Sau khi cất thu hồi dung môi thì sẽ nhận được hỗn hợp các alcaloid thô.

– Cũng có thể dùng cồn ethylic để chiết xuất thẳng các alcaloid dưới dạng muối ở trong cây cỏ. Sau đó bốc hơi cồn thành cao đặc rồi kiềm hoá để chuyển các alcaloid dạng muối thành các alcaloid base và tiếp tục chiết xuất như ở các phần trên.

Hàm lượng các alcaloid trong cây cỏ có thể có từ vài phần trăm (có khi trên 20%) cho đến vài phần vạn hay phần mươi vạn. Ví dụ: trong lá dừa cạn có chứa một phần vạn vinblastin và một phần mươi vạn vincristin là những alcaloid có tác dụng điều trị ung thư máu. Trong dừa cạn có khoảng 150 alcaloid khác nhau nên việc tách riêng và tinh chế các alcaloid là rất khó khăn và phức tạp.

Để tách riêng các alcaloid thì chủ yếu sử dụng các phương pháp kết tinh khác nhau bằng các dung môi khác nhau trong các điều kiện pH khác nhau. Cũng có thể sử dụng phương pháp sắc ký cột hay phương pháp trao đổi ion.

Trong phạm vi phòng thí nghiệm thì thường sử dụng phương pháp sắc ký bản mỏng điều chế, sắc ký cột, sắc ký lỏng cao áp để tách riêng từng alcaloid tinh sạch. Sau đó sử dụng các phương pháp đo nhiệt độ nóng chảy, đo năng suất quang cực, đo phổ tử ngoại, phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ hạt nhân và khôi phổ để xác định từng alcaloid.

Một số phương pháp chiết xuất và xác định các alcaloid sẽ được trình bày trong các phần sau.

### 1.3. HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA CÁC ALCALOID

Nhiều alcaloid có độc tính cao, chỉ với liều vài miligram là đã có thể gây tử vong cho người. Các alcaloid như cocaine, morphin là những chất ma tuý nguy hiểm. Ephedrin và các dẫn chất của chúng là các chất thuộc nhóm doping.

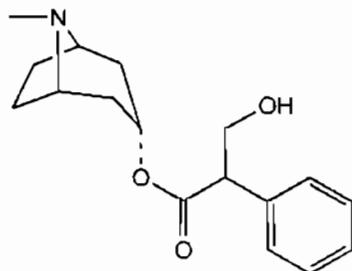
Nói chung alcaloid có các tác dụng sinh học rất đa dạng, chủ yếu các alcaloid được sử dụng làm thuốc như:

- Các thuốc ức chế thần kinh trung ương như: morphin, scopolamin, L-tetrahydropalmatin.
- Các thuốc kích thích thần kinh trung ương như: strychnin, cafein.
- Các thuốc điều trị bệnh tim như: quinidin, ajmalin.
- Các thuốc điều trị bệnh cao huyết áp như: reserpine, ajmalixin.
- Các thuốc chống co thắt như: papaverin.
- Các thuốc trị hen suyễn như: atropin, theophyllin, ephedrin.
- Các thuốc chống sốt rét như: quinin, chống lỵ amip như emetin.
- Các thuốc chống ung thư như: vinblastin, vincristin, colchamin, ellipticin.
- Các thuốc có tác dụng kháng sinh, chống viêm như: berberin.
- Các thuốc cường dương như: yohimbin.
- Các thuốc trị ho như: codein.
- Thuốc làm mềm cơ như: tubocurarin.
- Các alcaloid của thuốc lá, thuốc lào, của củ bách bộ và của lá na, hạt na còn được sử dụng làm thuốc trừ sâu, bảo vệ mùa màng.

Tóm lại, từng alcaloid khác nhau có các hoạt tính sinh học khác nhau và cũng chỉ khoảng vài chục alcaloid được sử dụng rộng rãi trong y học và trong nông nghiệp.

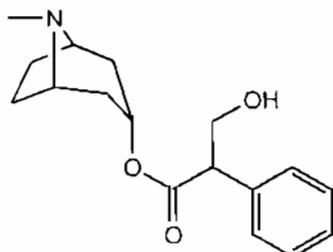
Trong tài liệu này chỉ đi sâu vào các alcaloid sau: Atropin và scopolamin, cocaine, quinin và quinidin, L-tetrahydro-palmatin và palmatin, berberin, morphin, codein, emetin, tubocurarin, strychnin, reserpin, vincamin, vinblastin, vincristin, cafein, theobromin, colchicin, aconitin,...

### 1.3.1. Atropin và các alcaloid nhóm tropan

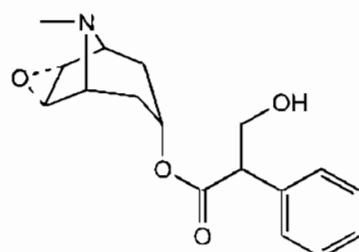


D,L-tropintropat  
(D,L-hyoscyamin)

Các alcaloid nhóm tropan là ( $-$ ) hyoscyamin và đồng phân raxemic atropin và hyoscine (scopolamin). Đó là các este. Khi thuỷ phân chúng bằng nước baryt ở nhiệt độ nóng  $60^{\circ}\text{C}$  thì atropin sẽ cho acid tropic và tropin, còn hyoscine thì cho acid tropic và oscine (hay scopine).



Hyoscyamin



Hyoscine (Scopolamin)

Các alcaloid này có trong các cây họ Cà Solanaceae cùng với khoảng 40 alcaloid khác. Các alcaloid tropan khác còn có trong một số cây họ Erythroxylaceae như cocaine trong lá cây coca và một số cây thuộc nhiều họ khác như Convolvulaceae, Dioscoreaceae, Rhizophoraceae, Cruciferae và Euphorbiaceae. Hiện nay đã biết khoảng 200 alcaloid là dẫn chất của tropan nhưng trong y học chỉ sử dụng hyoscyamin, atropin, scopolamin, và trước đây có sử dụng cocaine làm thuốc gây tê.

Các nguyên liệu để chiết xuất các alcaloid tropan là:

Lá cây *Datura stramonium* có chứa 0,2 – 0,45% alcaloid toàn phần, trong đó chủ yếu có hyoscyamin và scopolamin và một ít atropin do hyoscyamin được racemic hoá.

Lá cây *Hyoscyamus niger* có chứa 0,045 – 0,14% alcaloid toàn phần, trong đó chủ yếu có hyoscyamin và scopolamin.

Đinh hoa và lá cây *Atropa belladonna* chứa 0,3 – 0,6% alcaloid toàn phần, trong đó chủ yếu là scopolamin, còn rễ của cây này chứa 0,4 – 0,8% alcaloid toàn phần mà chủ yếu là hyoscyamin.

Các cây trên không có ở Việt Nam, ở nước ta có cây Cà độc dược (*Datura metel*) có chứa scopolamin và atropin ở lá, hoa và rễ. Từ lâu, Cà độc dược đã được sử dụng trong y học cổ truyền để làm thuốc điều trị hen suyễn.

Cà độc dược còn được gọi là lục lược, mạn la đà thuộc họ Cà Solanaceae. Cây này mọc hoang ở nhiều nơi khắp Việt Nam, nhất là ở các tỉnh Trung Bộ.

Cà độc dược là cây độc.

Đặng Thị Hồng Vân, Phan Quốc Kinh, Nguyễn Văn Long (Trường Đại học Dược Hà Nội) đã chiết được scopolamin là alcaloid chủ yếu của lá Cà độc dược Việt Nam. Sau đó Viện Dược liệu đã chiết được hyoscyamin và atropin.

Alcaloid toàn phần trong lá là 0,1 – 0,5%, trong hoa là 0,25 – 0,6%, trong rễ là 0,10 – 0,20% và trong quả là 0,12%.

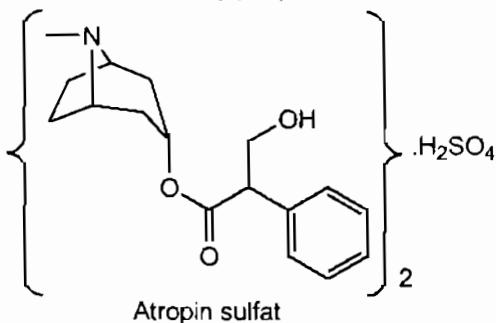
Y học cổ truyền đã dùng các bộ phận của cây Cà độc dược để điều trị ho, hen, thấp khớp, chống co thắt, giảm đau trong loét dạ dày, ruột, chữa trĩ, chống say sóng.

Atropin ở dưới dạng tinh thể hình lăng trụ, kết tinh trong aceton. Nhiệt độ nóng chảy ở 114 – 116°C. Ít tan trong nước, dễ tan trong alcol, chlorofoc, ête và aceton. Trong y học thường sử dụng dạng muối atropin sulfat tan được trong nước để pha thuốc tiêm.

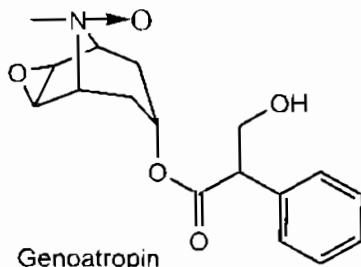
Atropin có tác dụng ức chế đối với giao cảm và chống tiết cholin, chống co thắt cơ trơn nên có tác dụng làm giảm đau. Kích thích cơ giãn đồng tử nên có thể dùng để tạo giãn đồng tử trong vài giờ.

Chủ yếu dùng điều trị các cơn đau thắt đường tiêu hoá và tiết

niệu. Người lớn dùng 0,25 – 1mg chia làm 4 liều nhỏ, uống trong 1 ngày. Tiêm dưới da 0,25 – 0,5mg chia làm 2 liều trong 1 ngày ở dưới dạng atropin sulfat. Còn dùng uống để phòng say tàu, xe, máy bay và dùng cấp cứu trong điều trị ngộ độc các thuốc trừ sâu lân hữu cơ.



Trong y học còn sử dụng genoatropin, chất này có tác dụng chữa bệnh như atropin nhưng độc tính lại giảm đi nhiều lần, dùng an toàn cho người bệnh hơn atropin.



Hyoscyamin có hoạt tính và độc tính mạnh hơn atropin 2 lần, nên được dùng như atropin nhưng chỉ với liều 1/2 liều của atropin.

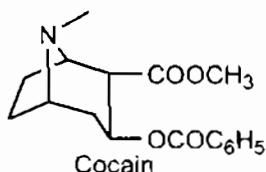
Trong y học còn sử dụng scopolamin dưới dạng bromhydrat. Scopolamin base là chất lỏng sền sệt.  $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ\text{C}$  tan được trong 9,5 phần nước, dễ tan trong nước nóng, alcol.

Scopolamin bromhydrat nóng chảy ở  $195^\circ\text{C}$ . Kết tinh trong nước dưới dạng trihydrat, dễ tan trong nước, ít tan trong chlorofoc, không tan trong ête. Scopolamin có tác dụng làm liệt đối với giao cảm hơn atropin, nhưng có tác dụng đặc biệt an thần làm dịu hệ thần kinh trung ương, vì vậy có tác dụng trong điều trị chứng đau dây thần kinh và bệnh liệt rung (Parkinson), dùng phòng chống say máy bay, tàu, xe.

Chủ yếu dùng để điều trị đau do co thắt, sung huyết cục bộ, do chấn thương hoặc viêm, đau lưng, bong gân. Còn dùng để làm thuốc an thần, giảm đau giai đoạn tiền mê, tiểu phẫu thuật, nội soi. Còn có

tác dụng chống dị ứng. Liều uống hay tiêm dưới da cho người lớn là 0,3 – 0,6mg/ngày, chia làm 4 lần. Là thuốc có tác dụng rất độc.

### 1.3.2. Cocain



Là alcaloid chính của lá cây *Erythroxylon coca* và lá cây *Erythroxylon truxillense*, các cây này được trồng bất hợp pháp ở Nam Mỹ. Cây coca được trồng từ xa xưa bởi thổ dân Inca. Năm 1860 đã chiết được cocaine từ lá coca.

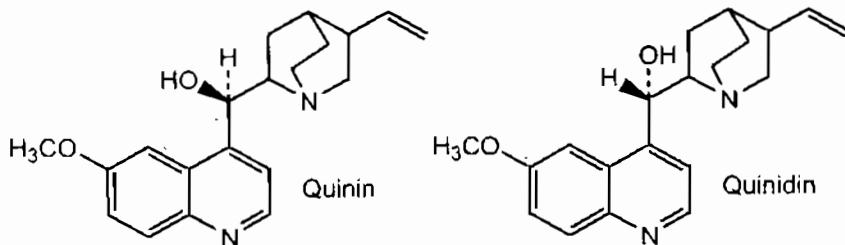
Trong lá coca có từ 0,7 – 1,5% các alcaloid chính là cocaine, cinamoyl cocaine và α-truxilin cocaine. Lá coca trồng ở Nam Mỹ và Sri Lanca có chứa nhiều cocaine, trong khi đó lá coca trồng ở Nhật Bản lại có nhiều cinamoyl cocaine.

Cocaine kết tinh hình phiến trong cồn, nóng chảy ở nhiệt độ 98°C,  $[\alpha]_D^{18} = -35^\circ$  (cồn 50°), ít tan trong nước, dễ tan trong chlorofoc, ête.

Trong y học được dùng dưới dạng cocaine hydrochlorua, tinh thể không màu, không mùi, vị đắng sau gây tê lưỡi và môi, nóng chảy ở 195°C, dễ tan trong nước, không tan trong ête. Được dùng làm thuốc gây tê tại chỗ, dùng trong phẫu thuật và nhất là dùng trong nha khoa.

Cocaine là chất ma tuý gây nghiện nguy hiểm, thường con nghiện sử dụng dưới dạng hít. Cocaine là alcaloid độc, gây nghiện.

### 1.3.3. Quinin và Quinidin



Là hai alcaloid của cây canh kina (*Cinchona sp.*), thuộc họ Cà phê (Rubiaceae). Đây là cây thuốc và nguyên liệu để sản xuất quinin và quinidin nguồn gốc Nam Mỹ, với 4 loài quan trọng nhất là.

– *Cinchona succirubra* Pavon có chứa 6,5% alcaloid toàn phần, trong đó có 30 – 60% là các alcaloid nhóm quinin.

- *Cinchona ledgeriana* Moens.
- *Cinchona calisaya* Weddell.
- *Cinchona officinalis* L.

Từ lâu, vỏ cây canh kina đã được dùng làm thuốc trị sốt rét ở Nam Mỹ. Từ năm 1630, người ta đã biết dùng vỏ cây này để trị sốt và từ năm 1677 đã được sử dụng ở London với tên “Vỏ Péru”.

Từ cây mọc hoang, năm 1792, các nhà khoa học đã tổ chức trồng trọt cây canh kina ở nhiều vùng khác nhau trên thế giới, nhất là ở Angeri, Péru và Java, Bollivia và sau đó là ở Malaysia, Việt Nam và châu Phi (Camorun, Ghinê).

Ở Việt Nam, cây canh kina được trồng ở Lâm Đồng chủ yếu là loài *Cinchona ledgeriana*. Là cây gỗ cao 10 – 15m, lá mọc đối nguyên, gân lá hình lông chim, phiến lá hình trứng hoặc hình mác, màu xanh lục hay đỏ nhạt, cụm hoa là chùm sim hay ngù ở đầu cành màu trắng hoặc hơi hồng, luồng tinh, bầu dưới. Bầu có 2 ngăn, nhiều noãn. Quả nang, hạt có cánh. Bộ phận dùng là vỏ cây. Canh kina Việt Nam có chứa 6 – 10% alcaloid toàn phần, trong đó chủ yếu là quinin, quinidin chỉ có với hàm lượng nhỏ, ngoài ra còn có khoảng 20 alcaloid khác.

Vỏ canh kina có tác dụng bổ, vị đắng, kích thích tiêu hoá, hạ nhiệt, đặc biệt có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét (tác dụng của quinin). Vỏ cây canh kina là nguyên liệu để sản xuất quinin và một phần nhỏ quinidin. Đại bộ phận quinidin – thuốc điều trị loạn nhịp rung tim – được bán tổng hợp từ quinin bằng 2 phản ứng oxy hoá và sau đó hydrogen hoá trở lại để thay đổi lại cấu hình không gian.

Quinin ở dưới dạng các tinh thể hình kim, nóng chảy ở  $177^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha] = -169^{\circ}$  (còn  $97^{\circ}$ ). Dung dịch quinin trong  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , loãng cho huỳnh quang màu xanh. Ít tan trong nước, tan trong alcol chlorofoc. Hầu như không tan trong ête dầu mỏ.

Được dùng dưới dạng quinin sulfat để uống và quinin dihydrochlorid để tiêm. Quinin có tác dụng diệt thể phân liệt của ký sinh trùng sốt rét trong máu. Hầu như không có tác dụng lên thể giao tử nên chỉ có tác dụng điều trị mà không có tác dụng phòng bệnh sốt rét.

Người lớn uống 1 – 1,5g/ngày, uống liên tục 5 – 7 ngày dạng muối quinin sulfat. Tiêm 0,6g/mũi tiêm, 2 – 3 lần/ngày dưới dạng muối quinin hydrochlorid hay quinin dihydrochlorid.

Hiện nay quinin vẫn là thuốc chủ yếu điều trị sốt rét, nhất là sốt rét ác tính, có thể dùng phối hợp với Fansidar. Dùng quinin có thể có tác dụng phụ gây ù tai và có thể gây điếc. Liều cao trên 8g có thể gây tử vong cho người.

Còn dùng Quinidin gluconat:

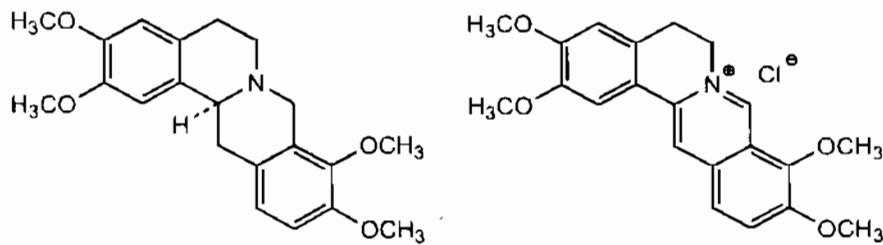
- Có tác dụng điều trị bệnh loạn nhịp rung tim.
- Được dùng dưới dạng thuốc tiêm, 1ml có chứa 80mg quinidin gluconat.
- Quinidin cũng có thể gây các phản ứng phụ như quinin.

#### **1.3.4. Các alkaloid là dẫn chất của isoquinolin**

##### **1.3.4.1. L-tetrahydropalmatin và palmatin clorua**

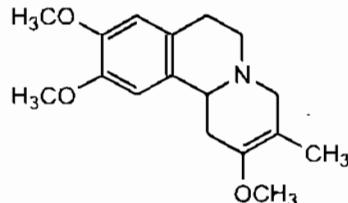
L-tetrahydropalmatin – một alkaloid nhóm isoquinolin – là alkaloid chính của củ Bình vôi Việt Nam (*Stephania glabra*).

Cây này mọc hoang ở các vùng núi, nhát là núi đá vôi ở miền Bắc, miền Trung và Đông Nam Bộ. Bộ phận dùng là củ. Phan Quốc Kinh và các cộng sự (1965) đã xác định alkaloid chính của củ bình vôi Việt Nam là L-tetrahydropalmatin chứ không phải là Rotundin như TS. Kondo (Nhật Bản) đã xác định sai. Các nhà khoa học Nhật sau đó đã dính chính lại sai lầm này.



L-tetrahydropalmatin

Palmatin clorua



Rotundin

#### **Phương pháp chiết xuất:**

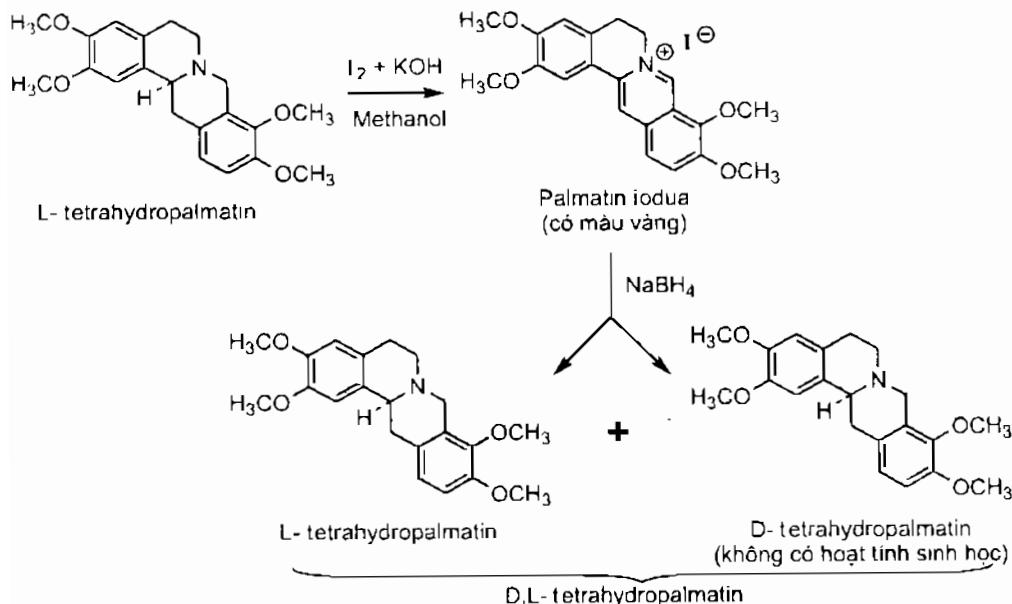
Củ bình vôi được thái mỏng, nhỏ và sấy khô, sau đó tán thành bột. Bột được làm ẩm với dung dịch bão hòa Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> để chuyển các

alcaloid dạng muối sang dạng base và chiết nóng bằng benzen (đun nóng bằng hơi nước). Sau đó tách dịch chiết benzen và để nguội.

Acid hoá dịch chiết benzen với dung dịch acid sulfuric loãng, lắc kỹ nhiều lần, để lắng và tách phần nước acid có chứa các alcaloid ở dưới dạng sulfat. Làm tiếp 2 lần với dung dịch acid sulfuric loãng, tách dịch acid. Gộp các dịch acid, kiềm hoá đến pH = 11 bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Sẽ xuất hiện tủa trắng của các alcaloid base không tan trong nước. Để qua đêm, lọc lấy tủa. Sấy khô, tán nhỏ (thường đạt tỷ lệ 1,5 – 2% tính từ dược liệu khô).

Sau đó kết tinh bột alcaloid toàn phần nhiều lần bằng cồn thì sẽ tách được L-tetrahydropalmatin tinh khiết (đạt từ 1 – 1,5%). Rồi cho alcaloid vào dung dịch acid hydrochloric loãng cho tan hết, bốc hơi dung dịch còn lại 1/10 thể tích. Để nhiệt độ lạnh thì sẽ xuất hiện tủa L-tetrahydropalmatin-hydrochlorua dưới dạng bột trắng.

Lọc và sau đó sấy khô ở  $80^\circ$ . Alcaloid base nóng chảy ở  $141 - 142^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha] = -291^\circ$  (cồn 95°), kết tinh trong methanol. Đun L-tetrahydropalmatin trong methanol với iod và KOH thì nó sẽ bị oxy hoá tạo thành palmatin dưới dạng iodua. Sau đó hydrogen hóa palmatin iodua bằng natriboro hydrid thì được D và L – tetrahydropalmatin.



Palmatin cũng có với một lượng nhỏ trong củ bình vôi. Palmatin có nhiều trong cây hoàng đằng (*Fibraurea tinctoria*), cây này mọc

hoang nhiều nơi ở nước ta. Palmatin được dùng làm thuốc kháng sinh phòng chống dịch lỵ, trị bệnh đau mắt dưới dạng palmatin clorua. Đem hydrogen hoá bằng natri borohydrit thì sẽ nhận được D,L-tetrahydropalmatin. Chất này chỉ có hiệu lực an thần bằng α L-tetrahydropalmatin vì đồng phân D-tetrahydropalmatin không có hoạt tính sinh học. D,L-tetrapalmatin được sử dụng nhiều ở Trung Quốc dưới dạng thuốc uống và thuốc tiêm để giảm đau, an thần.

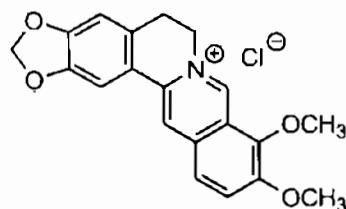
Công dụng chính của L-tetrahydropalmatin là an thần, giảm đau, chống co thắt, giãn cơ. Người lớn uống 30 – 60mg/ngày, chia làm 2 lần. Dùng quá liều quy định sẽ bị ngộ độc. Palmatin clorua được dùng dưới dạng dung dịch 0,3 – 0,5% để làm thuốc nhỏ mắt do có tác dụng kháng sinh và chống viêm.

#### **1.3.4.2. Berberin clorua**

Là alcaloid chính của các cây:

- Hoàng liên gai (*Berberis wallichiana* D.C).
- Hoàng liên chân gà (*Coptis teeta* Wall).
- Hoàng bá (*Phellodendron amurense*), mộc hoang và được trồng ở xung quanh dãy Hoàng Liên Sơn.
- Vàng đắng (*Coscinium fenestratum*), mộc hoang ở Nam Trung Bộ và các tỉnh Đông Nam Bộ.

Ở nước ngoài, berberin được sản xuất từ các loài cây *Berberis vulgaris*, *Berberis aquifolium*, *Hydratis canadensis* và *Coptis chinensis* Franch (Hoàng liên bắc). Trong y học sử dụng berberin ở dạng muối clorua hay muối sulfat.



Berberin clorua

#### **\* Phương pháp chiết xuất:**

Bột dược liệu được chiết bằng cồn etylic 70° theo tỷ lệ 1 dược liệu – 8 dung môi (kg/lít) và được đun hồi lưu sôi trong 2 giờ. Lọc nóng dịch chiết, bốc hơi dịch chiết cho đến thành cao sền sệt.

Thêm dung dịch NaCl bão hòa, trộn đều 30 phút, để qua đêm. Lọc lấy tủa berberin clorua màu vàng cam sẫm. Kết tinh lại nhiều lần trong cồn etylic 75° thì sẽ nhận được berberin clorua màu vàng da cam.

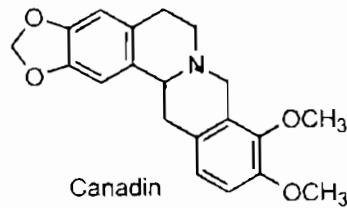
Từ vỏ rễ hoàng liên chiết được berberin clorua với hiệu suất 11%. Từ thân cây vàng đắng chiết được berberin clorua với hiệu suất 2 – 3%.

Berberin clorua có ở dưới dạng tinh thể hình kim, rất ít tan trong nước lạnh, tan nhiều trong nước nóng, hầu như không tan trong cồn lạnh, chlorofoc, ête. Để có chế phẩm tan trong nước thì điều chế berberin sulfat ( $C_{20}H_{18}NO_3)_2SO_4$ , chất này ở dưới dạng tinh thể hình kim màu vàng, tan trong nước, tan trong cồn.

#### \* Phương pháp điều chế:

Hoà berberin clorua vào nước nóng, cho thêm  $Na_2CO_3$  cho đến pH = 9. Sau đó lại cho thêm dung dịch  $H_2SO_4$  10% cho đến pH = 3 (ácid). Bốc hơi dung dịch thành dạng đặc, để nguội và làm lạnh thì sẽ tủa berberin sulfat. Lọc lấy tủa, kết tinh lại trong cồn 70°.

Đem hydrogen hoá berberin sulfat bằng  $NaBH_4$ , thì sẽ nhận được D,L-tetrahydroberberin, còn gọi là canadin. Canadin có tác dụng an thần. Alkaloid canadin tự nhiên có trong cây *Hydratis canadensis*, bên cạnh berberin và hydrastin.



#### \* Công dụng và liều dùng của berberin:

Berberin là một loại thuốc có hoạt tính kháng sinh, chống viêm. Gần đây, các nhà y học phương Tây lại rất chú ý đến các hoạt tính sinh học mới của berberin. Những nghiên cứu mới nhất đã xác định berberin có tác dụng chống lại nhiều loại vi khuẩn Gram (+), Gram (-), và các vi khuẩn kháng acid. Bên cạnh đó nó còn có tác dụng chống lại một số loại nấm gây bệnh và một số động vật nguyên sinh.

Trên lâm sàng, nó có tác dụng điều trị bệnh đau mắt hột ở các giai đoạn khác nhau. Sau một đợt điều trị 3 tuần bằng thuốc nhỏ mắt berberin thì đã không tìm thấy vi khuẩn *Chlamydia trachimatis* ở mắt bệnh nhân. Về điều này, berberin hơn hẳn sulphacetamit.

Trên lâm sàng trong việc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn đường ruột thì berberin có hoạt tính điều trị tốt hơn furazolidon, metronidazol và quinacrin.

Trong điều trị cho 100 trẻ em bị bệnh tiêu chảy và viêm ruột thì berberin có tác dụng tương đương với các loại kháng sinh thuộc các thế hệ mới. Trong điều trị tiêu chảy cho người lớn thì berberin cũng có hoạt tính như cloramphenicol, nhưng để điều trị bệnh tả thì berberin tốt hơn hẳn so với cloramphenicol, nhất là hạn chế được các trường hợp tử vong, lại không gây ra phản ứng phụ nào nguy hiểm.

Khi sử dụng berberin để điều trị các trường hợp ngộ độc cấp tính gây nên bởi các độc tố do *E. coli* tiết ra thì berberin có hoạt tính điều trị rất tốt. Việc dùng berberin để điều trị các bệnh đường ruột không ảnh hưởng tới việc phát triển của hệ vi sinh vật có ích ở đường ruột.

Berberin còn có tác dụng chống lại vi khuẩn gây bệnh *Streptococcus pyogenes*. Các nghiên cứu mới nhất chứng minh rằng, khi dùng phối hợp berberin với một số kháng sinh sẽ hạn chế được tác dụng phụ gây ra bởi các kháng sinh đối với hệ vi sinh vật đường ruột. Vì vậy, việc sử dụng berberin để điều trị một số bệnh nhiễm khuẩn là một hướng đang được chú ý phát triển ở nhiều nước.

Ở nước ta, từ năm 1972, Phan Quốc Kinh và Đặng Thị Hồng Vân (Trường Đại học Dược Hà Nội), đã nghiên cứu điều chế berberin từ hoàng liên gai, hoàng bá để góp phần chủ yếu dập tắt dịch lỵ trong thời gian đó. Trong thời gian kháng chiến chống Mỹ, ngành Dược Việt Nam ở Nam Trung Bộ đã sản xuất berberin từ vàng đắng. Sau năm 1975 thì nhiều cơ sở xí nghiệp đã tham gia sản xuất berberin từ vàng đắng để dùng trong nước và xuất khẩu.

#### \* Công dụng chính của berberin:

- Phòng và điều trị bệnh lý trực khuẩn.
- Điều trị viêm ruột, viêm đại tràng, rối loạn tiêu hoá, ỉa chảy.
- Trị đau mắt hột.
- Thông mật, trị viêm gan.

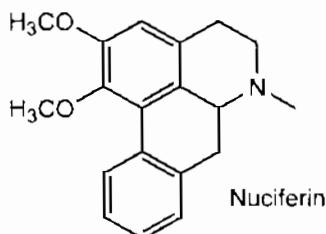
### \* Liều dùng:

- Người lớn uống 0,2 – 0,5g/ngày, uống từ 5 – 7 ngày.
- Dưới dạng berberin clorua hay berberin sulfat.

#### 1.3.4.3. Nuciferin

Nuciferin từ lá sen, tâm sen (*Nelumbo nucifera*). Y học cổ truyền Việt Nam sử dụng tâm sen, lá sen làm thuốc an thần, gây ngủ.

Năm 1971, Phan Quốc Kinh và cộng sự đã chiết xuất được nuciferin từ lá sen bánh tẻ. Đã xác định nuciferin từ cao lá sen có tác dụng an thần, gây ngủ. Năm 1972, Marko (Mỹ) cũng xác định được nuciferin có tác dụng an thần. Trong tâm sen cũng có nuciferin và các alkaloid khác như liensinin, isoliensinin, neferin.



Các thuốc an thần Senvong, Sevona, Seivo, Seroga và thực phẩm chức năng Senvocaps đều có chứa cao lá sen, cao tâm sen có chứa nuciferin. Nuciferin còn được dùng làm chất giảm béo, hạ đường huyết, giảm lipid và cholesterol máu, chống ngộ độc amphetamine.

#### 1.3.4.4. Các alkaloid của thuốc phiện

Thuốc phiện là nhựa lấy từ vỏ quả của cây thuốc phiện, còn gọi là cây anh túc, a phiến, a phù dung. Cây thuốc phiện có tên khoa học là *Papaver somniferum* L., thuộc họ Thuốc phiện Papaveraceae.

Từ thời xa xưa, cách đây khoảng 6.000 năm, con người đã biết sử dụng cây thuốc phiện. Người ta cho rằng châu Á là quê hương đầu tiên của cây thuốc phiện, còn Iran, Thổ Nhĩ Kỳ là những nước đầu tiên trồng cây thuốc phiện. Rồi cây thuốc phiện được đưa từ Trung Cận Đông vào trồng ở Ấn Độ, Afghanistan, Pakistan, Mianma, Thái Lan, Trung Quốc, Lào, Việt Nam và đến tận Mexico, Colombia.

Đầu thế kỷ XVII, người châu Âu mới biết được tính chất chữa bệnh của thuốc phiện. Nhựa của thuốc phiện được lấy từ khi quả còn

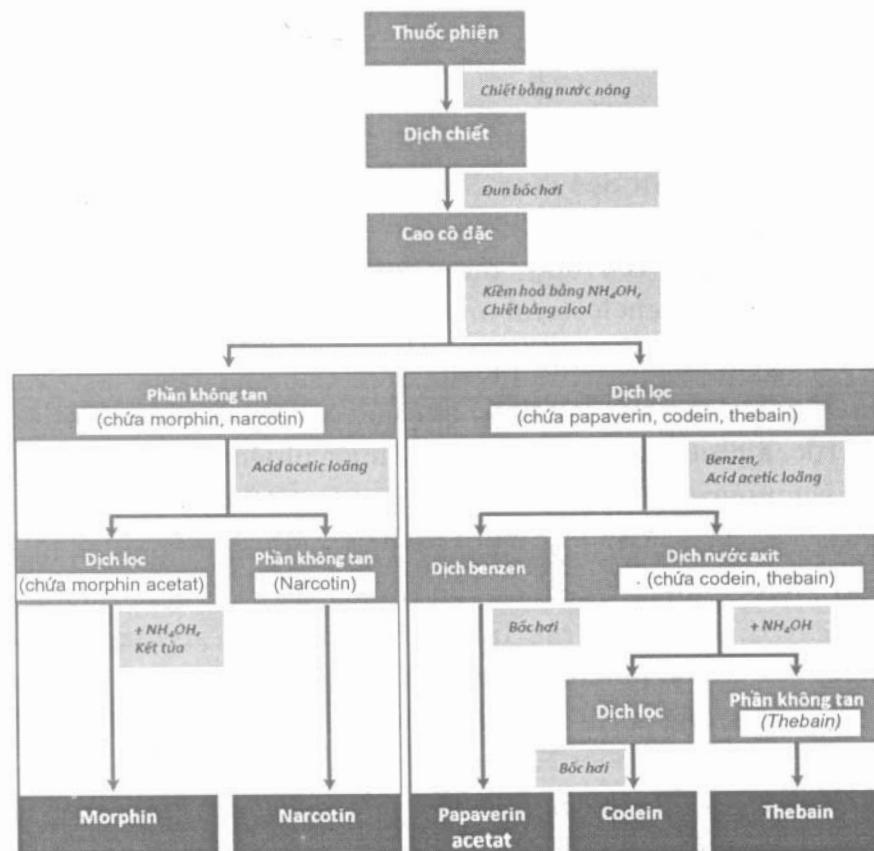
xanh, chuyển sang màu vàng nhạt, phải trích nhựa vào lúc trời khô ráo. Dùng các dụng cụ có răng rạch sâu vào quả, vết rạch phải đủ sâu đến các ống nhựa mủ của quả. Đem phơi nắng cho nhựa khô.

Nhựa thuốc phiện có chứa từ 7 – 13% alcaloid, alcaloid chính là morphin, có loại nhựa có thể chứa tới 20% alcaloid. Ngoài ra còn có các alcaloid khác như thebain, narcotin, codein, papaverin,...

Nhựa thuốc phiện có màu nâu sẫm. Khi cứng lại người ta đóng thành bánh có kích cỡ khác nhau và bọc bằng lá thuốc phiện, hay bọc giấy dở. Trung bình 1 quả thuốc phiện cho 0,02g nhựa khô.

Trong y học, nhựa thuốc phiện được dùng làm thuốc trị ỉa chảy, ho, giảm đau, gây ngủ và morphin là hoạt chất chính của thuốc phiện. Trong công nghiệp Dược sử dụng morphin chlohydrat để bào chế thuốc tiêm và morphin sulfat để bào chế thuốc viên để uống.

Sơ đồ chiết xuất alcaloid của thuốc phiện như sau:

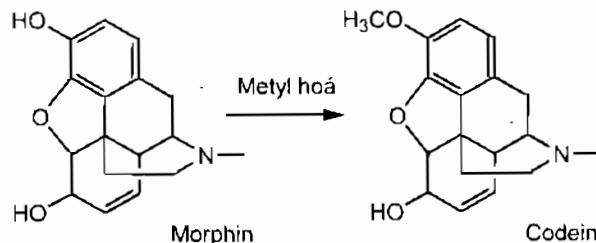


Morphin có tác dụng chọn lọc và trực tiếp với tế bào thần kinh trung ương, nhát là vỏ não. Nhiều trung tâm bị ức chế (trung tâm cảm giác đau, trung tâm hô hấp, trung tâm gây ho) nhưng có những trung tâm bị kích thích nên gây ra nôn mửa, co đồng tử, chậm nhịp tim. Morphin ức chế vỏ não và những trung tâm ở gian não, ức chế cảm giác đau rất đặc hiệu. Morphin có tác dụng an thần, gây ngủ và làm giảm hoạt động tinh thần, liều cao có thể gây mê, làm mất tri giác.

Tóm lại, morphin là thuốc giảm đau dùng trong các trường hợp bị chấn thương, sau phẫu thuật, trị ỉa chảy và cũng có tác dụng chống ho. Nhưng khi dùng morphin và thuốc phiện lâu ngày sẽ bị nghiện. Morphin và thuốc phiện và nhát là heroin (diacetylmorphin – được bán tổng hợp từ morphin và anhydrid acetic) là những chất ma tuý nguy hiểm nhất. Người nghiện morphin bị rối loạn về tâm lý, nói dối, lười biếng, ít chú ý vệ sinh thân thể.

Có các triệu chứng thực thể như ngáp, co đồng tử, thiếu máu, chán ăn sút cân, gầy, mất ngủ, già trước tuổi, run rẩy. Người nghiện bị giảm khả năng chống nhiễm khuẩn, dễ chết vì các bệnh truyền nhiễm. Người nghiện luôn luôn “đói morphin”. Khi cai thuốc có những triệu chứng đặc biệt như đi lồng, rối loạn tuần hoàn, nôn, vã mồ hôi, chảy nước mắt, đau thắt ngực, trầm cảm, có khi bị kích thích thần kinh,...

Hiện tượng này có thể kéo dài 1 – 2 tuần và sẽ mất ngay nếu dừng lại morphin (hay các chất gây nghiện thuộc nhóm opioid). Codein có trong thuốc phiện với một hàm lượng thấp. Trong công nghiệp Dược được bán tổng hợp từ morphin với trimethyl phenylamonihydroxyd.



Trong y học sử dụng morphin dưới dạng muối hydrochlorua hay sulfat để làm thuốc giảm đau, an thần. Codein để làm thuốc giảm đau, an thần, trị ho. Narcotin để làm thuốc trị ho. Papaverin làm thuốc

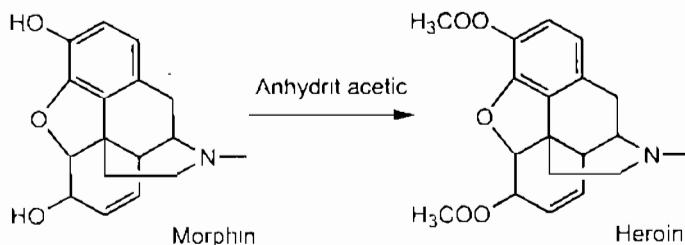
chống co thắt và các dẫn chất khác của thuốc phiện như nalorphin, naltrexon để làm các chất đối kháng, chống ngộ độc thuốc phiện và cai nghiện heroin cùng các chất ma túy opioid khác.

Cấu tạo hóa học của các alkaloid của thuốc phiện có nhiều liên quan với nhau và chỉ thay đổi một phần cấu tạo hóa học là tác dụng sinh học đã khác nhau và có khi còn đối ngược nhau như trường hợp morphin với nalorphin và naltrexon.

Trong công nghiệp Dược, morphin được dùng làm thuốc và phần lớn làm nguyên liệu bán tổng hợp codein ethylmorphin (thuốc trị ho); nalorphin (thuốc đối kháng với morphin); apomorphin (thuốc gây nôn và mới đây phát hiện có tác dụng như Viagra đã được bán ở Nhật). Morphin còn là nguyên liệu để điều chế ma túy nguy hiểm, heroin, bằng cách acetyl hóa thành dẫn chất diaxetyl morphin.

Morphin hydrochlorua là muối của morphin và HCl ở dưới dạng tinh thể hay khối lập phương không màu, hay ở dạng bột tinh thể trắng, tan trong nước, ít tan trong cồn. Ở Mỹ, Anh,... lại sử dụng morphin sulfat. Morphin có tác dụng giảm đau và ức chế hệ thần kinh trung ương. Được dùng uống hay tiêm để điều trị các cơn đau thắt ngực, đau do ung thư, đau do phẫu thuật, chấn thương. Nó còn có tác dụng trị ho. Còn dùng để giải độc khi ngộ atropin, quinin, cafein. Người lớn uống: 0,01g/lần; 0,05g/ngày. Tiêm: 0,005g/lần; 0,02g/ngày. Thuốc độc, gây nghiện dùng phải theo sự chỉ dẫn sát sao của thầy thuốc.

Cho morphin phản ứng với anhydrit acetic thì nhận được chất ma túy heroin.



Trong phân tử morphin có một nhóm  $-OH$  phenolic, khi methyl hóa nhóm này thì sẽ tạo thành codein.

Phản ứng này phải dùng một tác nhân methyl hóa nhẹ nhàng, chỉ

metyl hóa được nhóm –OH phenolic mà không methyl hóa được nhóm –OH ancol. Tác nhân đó là Trimethyl phenyl amonihydroxyt. Phản ứng methyl hóa này đạt hiệu suất 90%.

Codein ở dưới dạng các tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng, vị đắng, ít tan trong nước, tan nhiều trong nước sôi, tan trong cồn, ête, chlorofoc, benzen. Nóng chảy ở  $154 - 156^{\circ}\text{C}$ . Năng suất quay cực ở  $15^{\circ}$  là  $-136^{\circ}$  (dung dịch 20% trong cồn etylic).

Trong y học thường dùng dưới dạng codein phosphat; codein được dùng làm thuốc giảm đau, an thần, trị ho. Dùng uống cho người lớn từ 20 – 60mg codein phosphat cho 1 ngày. Thường dùng dưới dạng phổi hợp terpin codein để trị ho. Codein tuy ít độc hơn morphin nhưng vẫn là thuốc độc gây nghiện.

Thuốc nhóm các alcaloid dẫn chất isoquinolin còn có emetin – điều trị lỵ amip và D-tubocurarin, thuốc curarơ làm mềm cơ để tiêm cho những người chuẩn bị phẫu thuật lồng ngực.

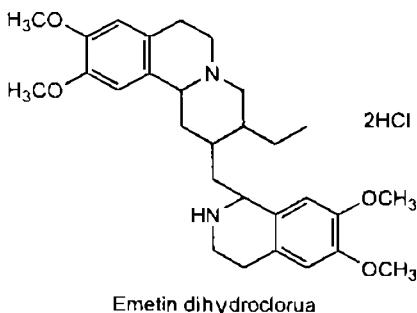
#### **1.3.4.5. Emetin**

Là alcaloid của rễ cây Ipeca (*Cephaelis ipecacuanha*) là cây mọc hoang nhiều nơi ở Ấn Độ và Malaysia. Năm 1817, Pelletier và Magendie đã chiết được emetin từ rễ cây Ipeca. Bên cạnh emetin còn có các alcaloid cephaelin, psychotrin. Trước kia rễ Ipeca được dùng làm thuốc long đờm, gây nôn. Sau này đã phát hiện được tác dụng chống amip gây bệnh lỵ ở người của emetin.

Emetin ở dưới dạng bột trắng vô định hình, nóng chảy ở  $74^{\circ}\text{C}$ , dễ biến thành màu vàng dưới tác dụng của ánh sáng và nhiệt độ, dễ tan trong methanol, ethanol, chlorofoc, ít tan trong nước.

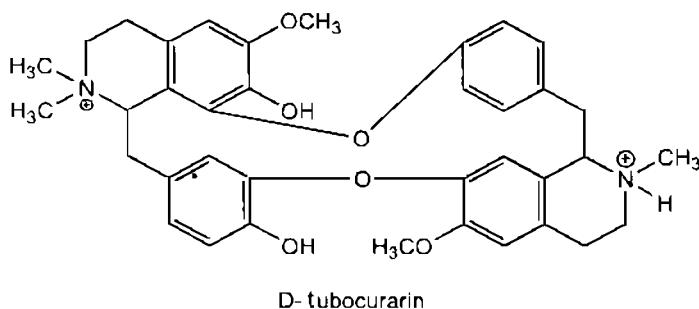
Trong y học dùng dưới dạng muối emetin dihydrochlorua, nóng chảy ở  $235 - 255^{\circ}\text{C}$  (phân hủy). Emetin có tác dụng diệt lỵ amip trực tiếp, có tác dụng điều trị bệnh lỵ do ký sinh trùng amip gây ra, không có tác dụng điều trị bệnh lỵ do vi khuẩn gây ra, còn có tác dụng cầm máu trong trường hợp ho ra máu, nôn ra máu.

Liều tiêm bắp cho người lớn 1mg/kg thể trọng/ngày, dùng mỗi đợt 5 – 7 ngày. Các đợt phải cách nhau 45 ngày. Nên dùng kèm với thuốc tiêm Strychin sulfat 1mg/ngày để đỡ mệt. Muốn uống thì phải dùng viên bọc keratin 0,03g, ngày uống 2 viên (tránh bị dịch dạ dày phá hủy emetin).



#### **1.3.4.6. D-tubocurarin**

Từ xa xưa các thổ dân thượng nguồn sông Amazon (Brazil, Peru) đã dùng các chất độc để tắm tên độc. Một trong những chất độc đó được lấy từ cây *Chondodendron tomentosum*. Từ cây này các nhà khoa học đã chiết được D-tubocurarin (là chất curarđ ứng trong các ống cây) và xác định chất này có tác dụng làm mềm cơ, với liều cao có thể gây tử vong.



Trong y học sử dụng dạng muối D-tubocurarin chlorua để làm thuốc tiêm trước khi phẫu thuật lồng ngực để làm giảm sức căng của các cơ của lồng ngực.

#### **1.3.5. Các alcaloid nhân indol**

Là nhóm alcaloid có nhiều loại thuốc quý giá như các thuốc hạ huyết áp, các thuốc điều trị loạn nhịp rung tim, các thuốc điều trị các bệnh ung thư. Nhiều alcaloid thuộc nhóm này có độc tính rất cao như strychnin có trong hạt mā tiền, gelsemin lá ngón và thường gây ra nhiều vụ ngộ độc dẫn đến tử vong. Trong phần này sẽ trình bày các alcaloid chính là Strychnin, Reserpin, Vincamin, Vinacaleucoblastin, Vincaleucocristin.

### 1.3.5.1. Strychnin

Là alcaloid chính của hạt mā tiền. Cây mā tiền có tên khoa học là *Strychnos nux-vomica* thuộc họ Mā tiền Loganiaceae. Cây này mọc hoang có trữ lượng lớn ở Đông Nam Bộ. Bộ phận dùng là hạt quả lấy từ quả chín. Trong hạt có 2 – 3% alcaloit toàn phần, trong đó chủ yếu là strychnin và bruxin (có lượng tương đương nhau) và các alcaloid khác như vomicin, novacin,...

Trong y học chỉ sử dụng strychnin, không sử dụng bruxin vì chất này độc. Ít có hoạt tính kích thích hệ thần kinh trung ương.

Phương pháp chiết xuất strychnin:

Hàm lượng strychnin trong hạt có từ 1 – 1,5%. Giai đoạn quan trọng nhất là loại bỏ bruxin để nhận được strychnin tinh khiết. Hạt mā tiền được hấp chín cho mềm sau đó cắt thành lát, sấy khô rồi tán mịn.

Trộn bột với  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  làm ẩm, để một đêm, sau đó chiết nóng bằng benzen, hay dichloromethan với tỷ lệ 1kg dược liệu, 8 lít dung môi hữu cơ bằng đun hồi lưu 2 giờ.

Lọc nóng (phần bã chiết tiếp lần thứ hai).

Gộp dịch chiết, acid hóa bằng dung dịch  $\text{H}_2\text{SO}_4$  10% để chuyển alcaloid base thành các dạng muối sulfat. Tách riêng phần nước acid, kiềm hóa nước acid bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  cho đến pH = 11. Sẽ xuất hiện tủa alcaloid toàn phần dưới dạng base. Lọc riêng, sấy khô, tán nhỏ.

Hòa bột này vào dung dịch  $\text{HNO}_3$  10% và đun nóng 1 giờ. Bruxin sẽ bị phá hủy thành chất có màu đỏ bởi acid nitric. Còn strychnin chuyển sang dạng nitrat. Cho thêm than hoạt tính, đun nóng 1 giờ. Lọc nóng. Để nguội thì strychnin nitrat sẽ kết tủa, dẫn chất bruxin còn lại trong nước mẹ.

Sau đó chuyển strychnin nitrat thành base bằng tác dụng của dung dịch  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  bão hòa, rồi sau đó chuyển thành dạng muối strychnin sulfat bằng dung dịch acid sulfuric 5%.

Strychnin sulfat được dùng làm thuốc kích thích thần kinh trung ương. Dùng quá liều sẽ ngộ độc, gây co giật như uốn ván, sau đó ngừng hô hấp và tử vong. Strychnin có trong thành phần cao mā tiền được dùng trong sản xuất thuốc chữa phong thấp: phong thấp bà Giàng.

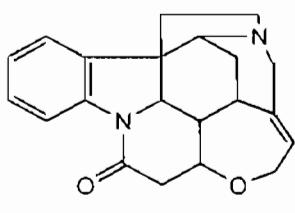
Từ loài cây *Strychnos* sp. (SKV1) ở Bắc Giang, Phan Quốc Kinh, Đặng Thị Hồng Vân, đã chiết được strychnin hiệu suất cao từ các bộ phận của cây và đặc biệt lý thú là không phát hiện được bruxin trong cây này.

Hạt chứa: 3,23% strychnin nitrat.

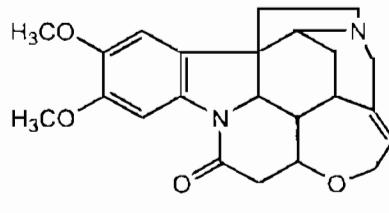
Vỏ thân chứa: 2,2% strychnin nitrat.

Lá chứa: 2,5% strychnin nitrat.

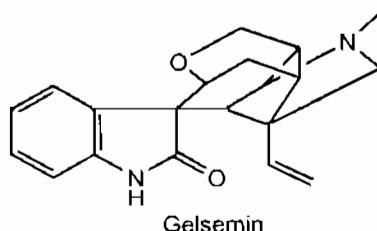
Ở Việt Nam có nhiều loài lá ngón mọc hoang ở miền Bắc là *Gelsemium elegans*, ở miền Trung và miền Đông Nam Bộ là *Gelsemium serpervirens*. Cả hai cây này đều chứa alcaloid độc là gelsemin. Đó là nguyên nhân gây tử vong cho nhiều vụ ngộ độc hay đầu độc ở nước ta.



Strychnine



Bruxine



Gelsemin

### 1.3.5.2. Reserpine

Là alcaloid chính của rễ cây ba gạc hoa đỏ *Rauwolfia serpentina* (L.) Benth và nhiều loài ba gạc khác như *Rauwolfia verticillata*; *Rauwolfia vomitoria*; *Rauwolfia cambodiana*. Các cây này được dùng từ lâu ở nhiều nước để điều trị rắn cắn, hạ huyết áp. Các nhà khoa học đã chiết được khoảng 100 alcaloid khác nhau từ các loại ba gạc, trong đó quan trọng nhất là reserpine, rescinnamin được dùng làm thuốc hạ huyết áp.

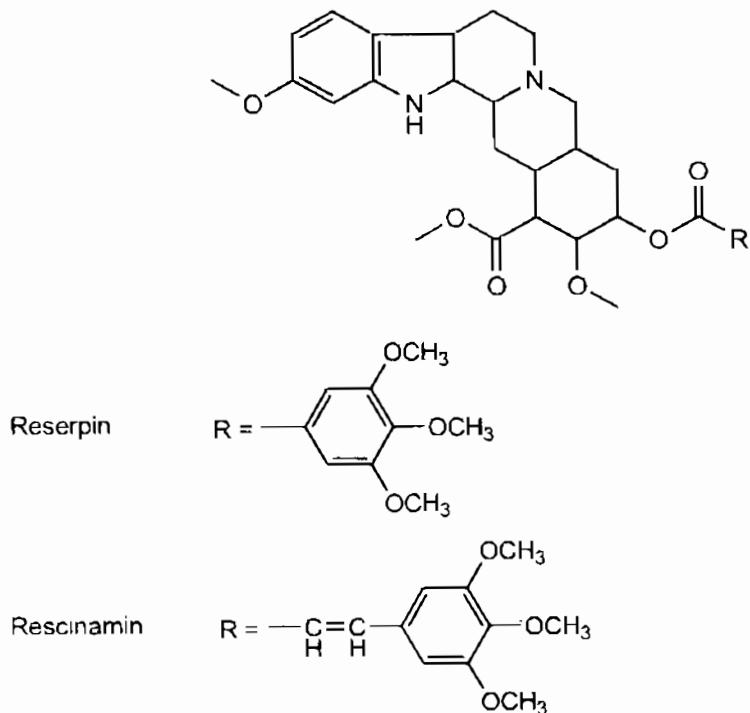
Ở Việt Nam có nhiều loài ba gạc, ở phía Bắc có *Rauwolfia verticillata* mọc ở Lào Cai, Cao Bằng, Lạng Sơn, Ninh Bình, Thanh Hóa. Ở miền Trung và Đông Nam Bộ có ba gạc lá to *Rauwolfia*

*cambodiana* Pierra. Ba gạc *Rauwolfia vomitoria* mọc hoang ở Phú Thọ. Cả 3 loại này đều có reserpin ở rễ.

Cây ba gạc được nghiên cứu nhiều nhất là ba gạc hoa đỏ – *Rauwolfia serpentina*. Ở Việt Nam thì mới tìm thấy ở Tây Nguyên. Mọc hoang chủ yếu ở Ấn Độ, Mianma, Thái Lan, Indonesia, Lào. Đã được trồng ở quy mô lớn ở nhiều nước.

Trong rễ khô có chứa 2 – 3,5% alcaloid toàn phần, có khoảng 30 alcaloid khác nhau, trong đó chủ yếu là reserpin và rescinamin. Cả 2 chất này đều được dùng làm thuốc hạ huyết áp.

Ngoài ra còn có các chất ajmalin và yohimbin nhưng với hàm lượng rất thấp. Yohimbin có tác dụng cương dương, điều trị suy thoái chức phận sinh dục ở nam giới, được chiết chủ yếu từ cây *Pausinystalia yohimbe* họ Cà phê Rubiaceae.



Reserpin ở dưới dạng bột vi tinh thể trắng hay hơi vàng nhạt, không có mùi, dễ tan trong chlorofoc, khó tan trong cồn, aceton, gần như không tan trong ête và nước. Nóng chảy ở 261 – 265°C (phân hủy).

Reserpin có tác dụng hạ huyết áp, làm chậm nhịp tim và cơn co

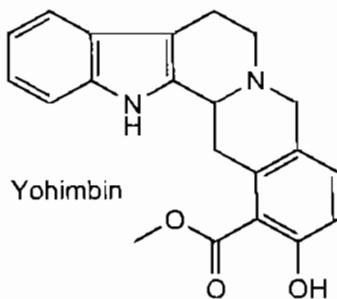
tác dụng an thần, gây ngủ do có tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương. Chủ yếu dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp và các chứng rối loạn tâm thần, các trạng thái bồn chồn. Người lớn uống 0,1 – 1mg/ngày.

Dùng reserpin có thể có các phản ứng phụ rối loạn đường tiêu hóa, nôn, ỉa chảy, ngủ gà, chán ăn. Rescinnamin có tác dụng hạ huyết áp nhẹ hơn Reserpin nên được dùng cho các bệnh nhân tăng huyết áp vừa phải.

#### 1.3.5.3. Yohimbin ( $C_{21}H_{26}N_2O_3$ )

Ở dưới dạng tinh thể kết tinh trong cồn loãng, nóng chảy ở  $234^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} = +50,9^{\circ} \div +62,2^{\circ}$  (ethanol),  $\text{UV}_{\text{max}} = 226, 280$ , và  $291\text{nm}$ .

Rất ít tan trong nước, tan trong ethanol. Yohimbin có tác dụng làm giãn mạch ngoại vi nên cũng được dùng làm thuốc hạ huyết áp, nhưng chủ yếu được dùng làm thuốc cường dương. Người lớn uống 2 – 4mg/ngày.



#### 1.3.5.4. Vincaleucoblastin và Vincaleucocristin

Từ cây dừa cạn *Catharanthus roseus* (L) G. Don, họ Trúc đào Apocynaceae.

Là cây mọc hoang ở nhiều nơi ở nước ta và còn được trồng phổ biến làm cây cảnh ở các vườn hoa. Dừa cạn còn mọc nhiều ở châu Phi, Nam Á, Đông Nam Á. Ở Phú Yên đã trồng dừa cạn quy mô lớn để xuất sang Pháp. Trước đây ở miền Bắc cũng đã xuất khẩu lá dừa cạn sang Hungari.

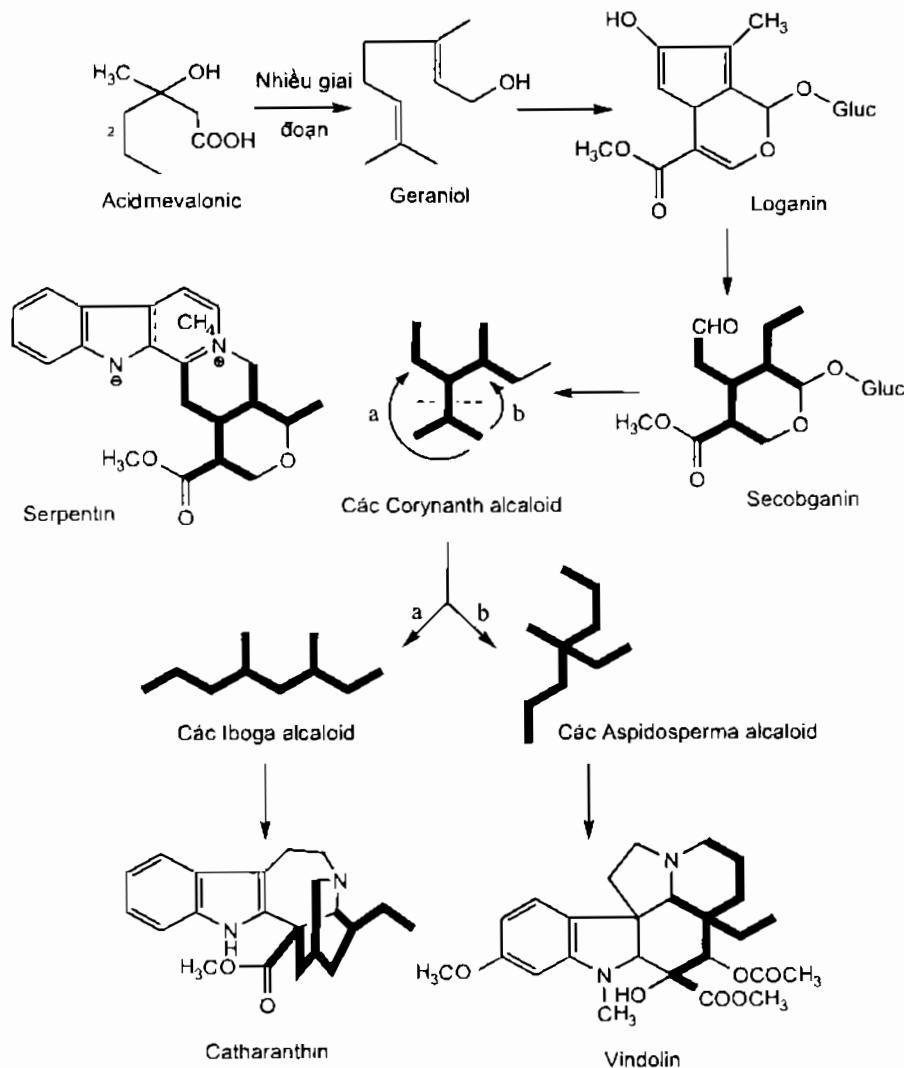
Bộ phận dùng để chiết xuất các alcaloid làm thuốc điều trị ung thư vincaleucoblastin, vincaleucocristin và các nguyên liệu bán tổng hợp vincaleucoblastin là vindolin và catharanthin đều từ lá cây dừa cạn.

Rẽ để chiết alcaloid hạ huyết áp – ajmalixin – và chiết xuất cao rẽ để điều trị bệnh tăng huyết áp. Trong dừa cạn có khoảng hơn 150 alcaloid nhân indol được chia ra các nhóm chính như sau:

Các alcaloid indol monome có chứa 1 vòng indol như vindolin, catharanthin. Các alcaloid indoldime có chứa 2 vòng indol trong phân tử như vincaleucoblastin, vincaleucocristin.

Cây dừa cạn sinh tổng hợp các alcaloid indol từ acid mevalonic qua nhiều phản ứng sinh tổng hợp sẽ tạo thành các alcaloid monome như vindolin và catharanthin. Hai alcaloid monome này sẽ gắn với nhau để tạo thành vincaleucoblastin.

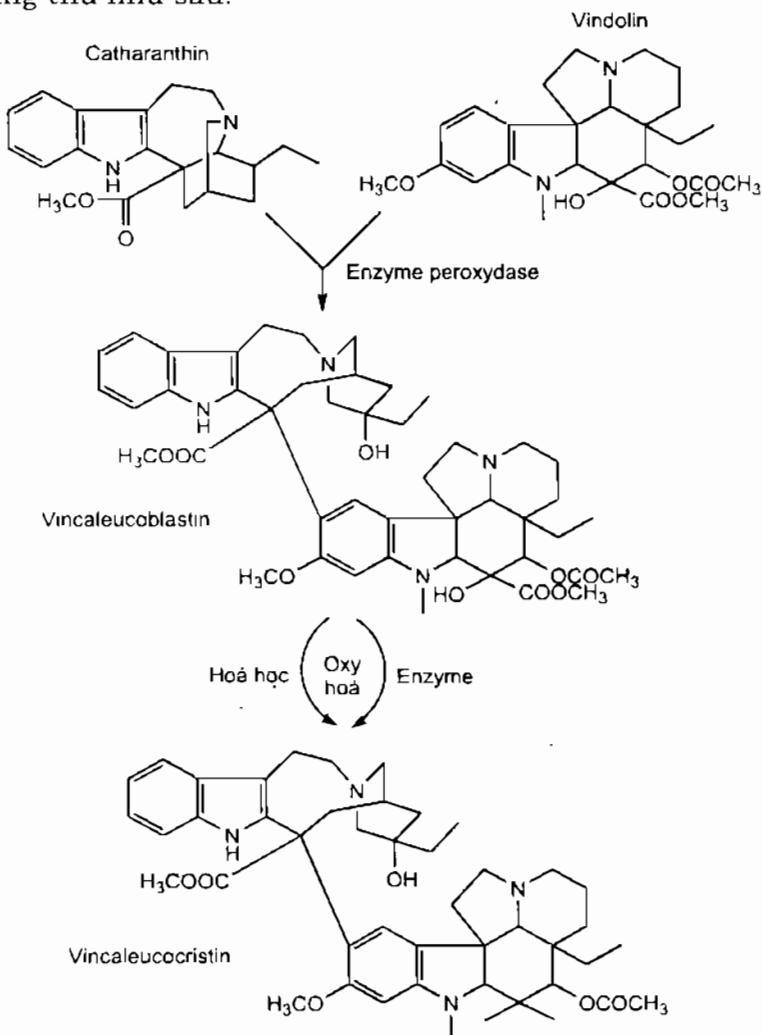
Tỷ lệ vincaleucoblastin và vincaleucocristin ở trong lá rất thấp.



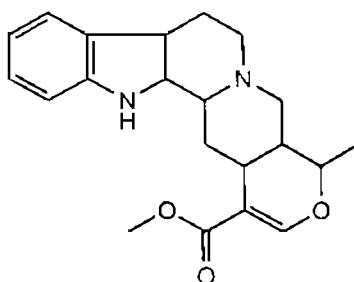
Còn hàm lượng vindolin và catharanthin trong lá lại cao. Vì vậy, hiện nay người ta đã tách riêng 2 alcaloid này rồi ngưng tụ chúng với nhau dưới tác dụng của men để tạo thành vincaleucoblastin và từ vincaleucoblastin bằng phương pháp hóa học – oxy hóa hay sử dụng enzym sẽ chuyển hóa alcaloid này thành vincaleucocristin có tác dụng và hoạt tính tốt hơn vincaleucoblastin.

Các nhà khoa học Việt Nam đã chiết được vincaleucoblastin ở lá dừa cạn Việt Nam cũng như chiết được vindolin và catharanthin với hàm lượng cao từ lá. Từ rễ đã chiết được ajmalicin – là thuốc hạ huyết áp với tên biệt dược là Raubaxin.

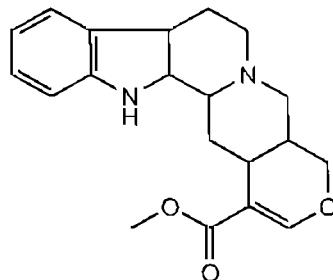
Từ vindolin và catharanthin sẽ bán tổng hợp được các alcaloid chống ung thư như sau:



Từ rễ dừa cạn Việt Nam, Phan Quốc Kinh còn chiết được ajimalicin và tetrahydroalstonin



Ajimalicin



Tetrahydroalstonin

Vinblastin (tên gọi ngắn của Vincaleucoblastin) có công thức hóa học là  $C_{46}H_{58}N_4O_9$ .

Ở dạng kết tinh hình kim, nóng chảy ở  $211 - 216^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{26} = +42^0$  (chlorofoc),  $\text{UV}_{\text{max}} = 214, 259\text{nm}$ .

Trong y học sử dụng muối vinblastin sulfat tinh thể hình kim, nóng chảy ở  $284 - 285^{\circ}\text{C}$ .  $\text{UV}_{\text{max}} = 214, 259\text{nm}$ .

Là thuốc thiết yếu để điều trị ung thư như bệnh Hodgkin, u lympho bào lưỡi, u sùi dạng nấm, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư da, tinh hoàn, buồng trứng.

Dùng tiêm tĩnh mạch liều  $4 - 7\text{mg}/\text{m}^2$  diện tích cơ thể theo sự chỉ dẫn chi tiết của thầy thuốc.

Vincristin (tên thu ngắn của Vincaleucocristin) có công thức hóa học là  $C_{46}H_{56}N_4O_{10}$ .

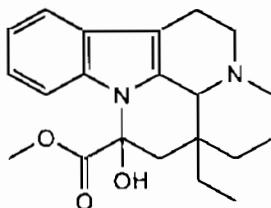
Ở dạng kết tinh phiến trong methanol nóng chảy ở  $218 - 220^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} = +26^0$ ,  $\text{UV}_{\text{max}} = 220, 255, 296\text{nm}$ .

Dùng dưới dạng muối vincristin sulfat.

Dùng điều trị bệnh bạch cầu limpho và u tuy cấp tính ở trẻ em, tế bào thần kinh, sarcom lưỡi và bệnh Hodgkin.

#### 1.3.5.5. Vincamin

Ở châu Âu còn có cây dừa cạn lá nhỏ *Vinca minor* L cũng họ Trúc đào Apocynaceae, là nguyên liệu để sản xuất thuốc vincamin điều trị các rối loạn tuần hoàn ở não. Vincamin ở dưới dạng tinh thể màu vàng, nóng chảy ở  $232 - 233^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} = +41^0$  (pyridin),  $\text{UV}_{\text{max}} = 225, 278\text{nm}$ .



Vincamin

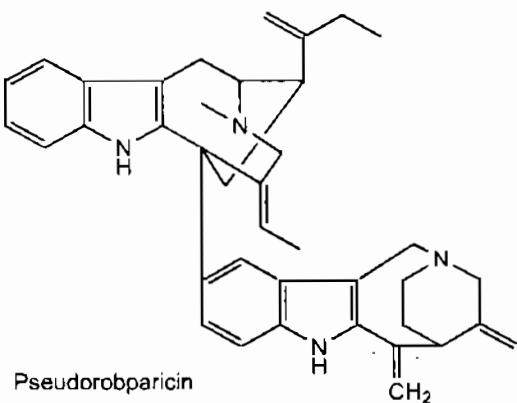
Vincamin có tác dụng làm tăng lưu lượng máu vào não và tăng lượng oxy cung cấp cho các neuron. Dùng điều trị các rối loạn tâm thần cho người cao tuổi, sau các tai biến mạch máu não.

Dùng uống cho người lớn: 10 – 20mg/lần, ngày 3 lần, còn có các dạng thuốc tiêm.

#### **1.3.5.6. Pseudorobparicin**

Từ rễ cây Bánh hỏi (lài trâu) – *Tabernaemontana divaricata* L. mọc nhiều nơi ở Việt Nam.

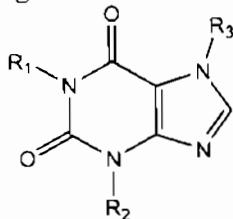
Các nhà khoa học Hà Lan và Việt Nam, Verpoorte R. và Phan Quốc Kinh, đã chiết và xác định được cấu tạo hóa học của một alcaloid indoldime mới là pseudorobparicin và đã xác định các alcaloid của rễ cây bánh hỏi có tác dụng trị nấm rất tốt.



#### **1.3.6. Các alcaloid dẫn chất của purin: cafein, theophyllin và theobromin**

Cafein là alcaloid chính có trong hạt cà phê và trong lá hè. Trong hai nguyên liệu này cũng có chứa một lượng nhỏ theophyllin và theobromin. Trong quả ca-cao có chứa nhiều theobromin.

Công thức của 3 alcaloid đó như sau:



Purin alkaloid	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Cafein	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Theophyllin	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
Theobromin	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Purin

Qua nghiên cứu trong cây và nuôi cây tế bào, các nhà khoa học đã xác minh sự tạo thành cafein bằng cách methyl hóa theobromin.

Cafein được sản xuất từ dư phẩm chè trong chế biến chè. Cafein còn được bán tổng hợp từ theobromin và được sản xuất quy mô lớn từ tổng hợp hóa học.

Cafein có tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương. Theobromin có tác dụng lợi tiểu, có tác dụng lên hệ thần kinh trung ương yếu hơn cafein. Theophylin có tác dụng lợi tiểu, có tác dụng điều trị hen.

Cafein được dùng nhiều nhất trong công nghiệp sản xuất đồ uống như Coca-cola, coke v.v...

Các phương pháp sản xuất cafein từ bụi chè như sau:

**Phương pháp chiết xuất:** Chiết xuất cafein bằng các dung môi hữu cơ dưới dạng cafein base, sau đó đun hồi lưu dung môi này với than hoạt để làm mất màu và hấp phụ các chất bẩn không cần thiết. Bốc hơi dung môi. Kết tinh nhiều lần sẽ nhận được cafein. Tỷ lệ cafein trong chè từ 1 – 2%. Trong hạt cà phê có 2 – 3% cafein.

Cafein ngâm 1 phần tử nước ở dưới dạng tinh thể hình kim, trắng xốp như bông, không mùi, vị đắng, ít tan trong nước, dễ tan trong nước nóng và chlorofoc, ít tan trong cồn và ôte. Thang hoa ngoài không khí.

**Phương pháp thăng hoa:** Dựa vào khả năng cafein thăng hoa ở nhiệt độ 80°C để sản xuất cafein từ bụi chè. Chè được tán nhỏ rồi cho vào dụng cụ đặc biệt có tán làm lạnh ở phía trên. Đun nóng từ từ, cafein sẽ thăng hoa và kết tinh dạng lại ở dưới tán làm lạnh. Lấy riêng sẽ được cafein tinh khiết để sử dụng trong dược phẩm và thực phẩm.

Trong y học, cafein được dùng làm thuốc trợ tim, kích thích thần kinh trung ương. Người lớn uống 0,3 – 0,5g/ngày.

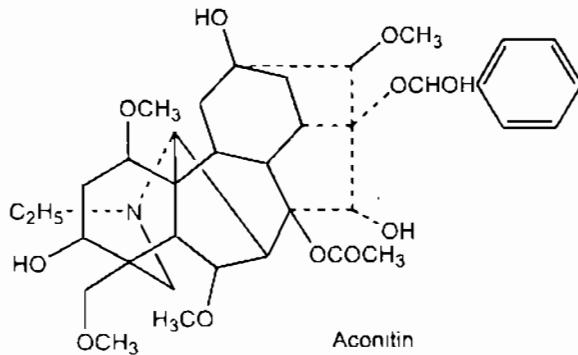
Theophyllin: ở dưới dạng kết tinh với 1 phân tử nước, màu trắng, không mùi, vị hơi đắng. Nóng chảy ở nhiệt độ 270 – 274°C.

Theophyllin được dùng để điều trị các cơn đau thắt ở ngực, tai biến suy tim thắt trái. Còn được dùng để điều trị chứng khó thở trong bệnh hen. Nhiều dẫn chất của theophyllin được dùng để điều trị hen. Người lớn uống 0,10 – 0,5g/ngày. Theobromin chủ yếu được dùng làm thuốc lợi tiểu dưới dạng uống.

### 1.3.7. Các alcaloid khác

#### 1.3.7.1. Aconitin

Là alcaloid chính của cây ô đầu Việt Nam – *Aconitum fortunei* Hemsl thuộc họ Hoàng liên Ranunculaceae. Trên thị trường dược phẩm quốc tế, aconitin được chiết xuất từ rễ củ cây *Aconitum napellus*. Là cây mọc hoang từ châu Âu cho đến dãy Hymalaya. Hiện đã được trồng trọt ở quy mô công nghiệp. Ô đầu Việt Nam là cây thảo sống lâu năm. Cây mọc hoang ở vùng núi cao, chỗ ẩm mát. Bộ phận dùng: rễ củ thu hái vào mùa thu trước khi cây ra hoa. Rễ củ dùng điều trị nhức mỏi, tê bại chân tay, đau khớp, sái khớp, bong gân, vết bầm dập do té ngã. Năm 1971, Phan Quốc Kinh và cộng sự đã chiết được aconitin từ củ ô đầu Việt Nam.



Aconitin ở dưới dạng tinh thể hình lăng trụ, nóng chảy ở 204°C.  $[\alpha] = +17,3^\circ$ . Dễ tan trong chlorofoc, benzen, ít tan trong nước, ête.

Aconitin là alcaloid rất độc, là nguyên nhân gây ra nhiều vụ ngộ độc tử vong do dùng ô đầu ở miền núi phía bắc nước ta. Aconitin có tác dụng làm tê liệt thần kinh trung ương và tê liệt hoạt động của tim. Nó còn có tác dụng làm giảm thân nhiệt.

Aconitin được dùng hạn chế để điều trị thấp khớp, đau dây thần kinh mặt. Người lớn uống 0,1 – 0,5mg/ngày.

### 1.3.7.2. Camptothecin

Camptothecin và các dẫn chất của nó có trong cây *Camptothecin acuminata* họ Nyssaceae, mọc ở Trung Quốc.

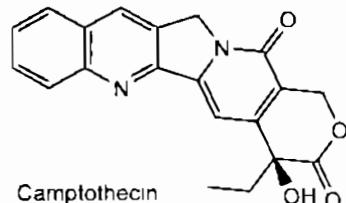
Hạt cây có chứa: 0,3% Camptothecin.

Vỏ có chứa: 0,2% Camptothecin.

Lá có chứa: 0,4% Camptothecin.

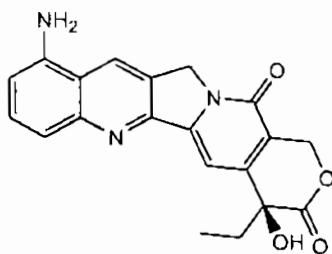
Cây này chỉ mọc ở Tây Tạng và phía Tây Trung Quốc. Ngoài ra, Camptothecin còn có trong các cây *Nothapodytes foetida*; *Merilliodendron megacarpum*; *Pyrenacantha klaineana*; *Ophiorrhiza mungos*; *Ervatmia heyneana*.

Camptothecin có hoạt tính chống ung thư nhưng độc và khó hòa tan. Dẫn chất 10 – hydroxycamptothecin (có 0,05% trong vỏ cây *C. acuminata*) có hoạt tính hơn Camptothecin được dùng để điều trị ung thư mũi và đầu ở Trung Quốc.

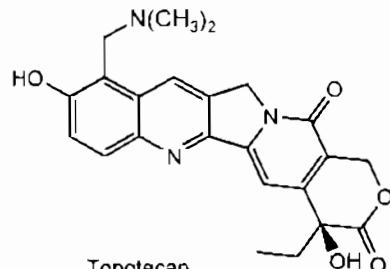


Camptothecin

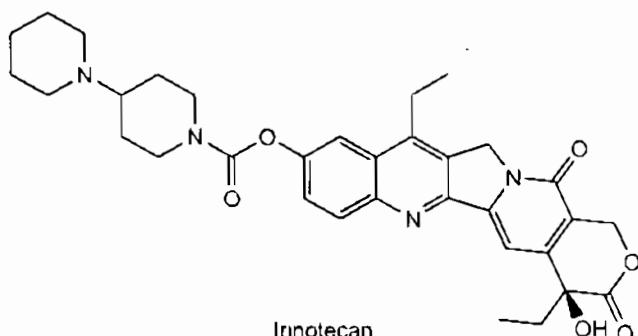
Các dẫn chất tổng hợp của Camptothecin như 9–aminocamptothecin và các dẫn chất tan được trong nước như topotecan và irinotecan có tác dụng điều trị ung thư buồng trứng, ung thư ruột có hiệu quả.



9-aminocamptothecin



Topotecan

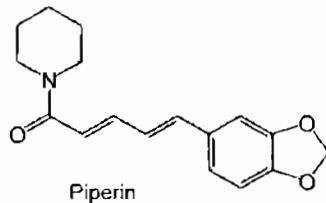


Irinotecan

### 1.3.7.3. Piperin

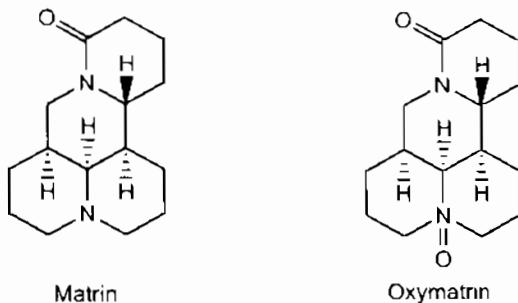
Là alcaloid chính của hạt hồ tiêu – *Piper nigrum* với hàm lượng từ 1 – 2%. Piperin ở dưới dạng tinh thể nóng chảy ở 130°C, ít tan trong nước, tan trong chlorofoc, cồn ethanol, benzen.

Các nghiên cứu gần đây đã xác định piperin có hoạt tính làm tăng khả năng hấp thụ nhiều loại thuốc và thực phẩm chức năng như curumin, carotenoid, vitamin, viagra trong cơ thể chỉ với liều rất nhỏ.



### 1.3.7.4. Matrin và Oxymatrin

Năm 1928, Kondo đã chiết được matrin từ rễ khô sâm – *Sophora flavescens* thu hái ở Trung Quốc. Matrin ở dạng tinh thể nóng chảy ở 76°C. Tan trong nước, benzen và chlorofoc.



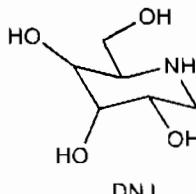
Bên cạnh matrin, rễ khô sâm còn có cả oxymatrin và các alcaloid khác. Matrin, oxymatrin được dùng để điều trị ung thư tử cung, họng, bạch cầu và ung thư phổi dưới dạng thuốc uống hay thuốc tiêm (50mg – 100mg/ngày).

### 1.3.7.5. Deoxynojirimycin

Ngọn lá dâu được dùng làm thuốc giảm lipid máu, giảm đường huyết, giảm huyết áp.

Lá dâu (*Morus alba*) có chứa các chất flavonoid và các acid amin như acid aspartic, acid glutamic, các vitamin, các steroid như ecdysteron và đặc biệt là alcaloid deoxynojirimycin (DNJ được M. Yagi và các cộng sự chiết từ lá dâu năm 1976).

Đã xác định DNJ có tác dụng hạ glucose trong máu. DNJ là một alcaloid nhân piperidin.



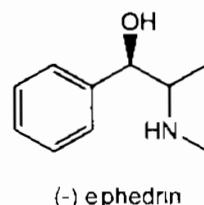
Cao lá dâu và DNJ được dùng làm thực phẩm chức năng phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đái tháo đường typ 2 và bệnh hàm lượng cholesterol và lipid cao trong máu, làm giảm cân.

#### 1.3.7.6. Ephedrin

Ma hoàng hay *Ephedrin* là một cây thuốc đã được dùng gần 5.000 năm ở Trung Quốc.

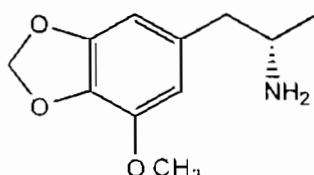
Các loài được dùng ở Trung Quốc là *Ephedra sinica*, *Ephedra equisetina*, ở Pakistan và Ấn Độ là *E. genardiana* và *E. intermedia*, *E. major*.

Cây ở dạng các bụi nhỏ, có chứa 0,5 – 2% các alcaloid, trong đó (-)ephedrin có chứa 30 – 90% alcaloid toàn phần, còn có chứa đồng phân lập thể của (-)ephedrin là (+)pseudo ephedrin và các chất khác như (-)norephedrin và (+) norpseudoephedrin.

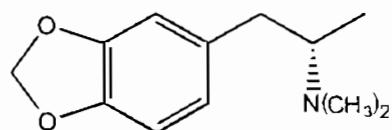


Ephedrin và ma hoàng có tác dụng kích thích thần kinh, nhưng với liều cao thì gây ảo giác và rối loạn tâm thần. Ephedrin còn có tác dụng dẫn phế quản, dùng trị hen suyễn, chống co thắt đường hô hấp.

Ephedrin có tác dụng độc nên được xếp vào nhóm các chất Doping, cấm dùng cho các vận động viên thể dục thể thao. Nó có cấu tạo hóa học gần giống các chất Doping nguy hiểm như amphetamine, MDMA, MDMA.



MMDA  
(3-methoxy-4,5-methylendioxy amphetamine)



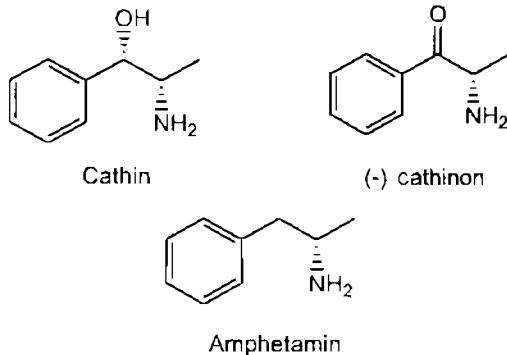
MDMA  
(3,4-methylenedioxymethamphetamine)  
(Ecstacy)

### 1.3.7.7. Cây khat và cathinon

Cây khat – *Catha edulis*, mọc ở Ethiopia, Đông và Nam Phi, Yemen.

Lá cây này được sử dụng rộng rãi ở châu Phi và Ả Rập làm thuốc kích thích khi mệt mỏi, đói và tăng sức khỏe như tác dụng của lá coca. Dùng lâu lá này sẽ bị nghiện.

Lá tươi cây khat có chứa (-)cathinon, (-)cathinon có tác dụng dược lý tương tự amphetamine, còn lá khô lại có chứa cathin, (+)norpseudoephedrin.



## CÂU HỎI ÔN TẬP CHƯƠNG 1

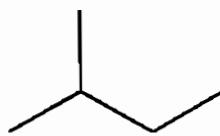
1. Bản chất hóa học của các alcaloid.
2. Ứng dụng các alcaloid trong y học hiện đại.
3. Những phương pháp chiết xuất các alcaloid.
4. Alkaloid chính của lá cà độc dược là chất gì, dùng để điều trị bệnh gì?
5. Cấu tạo hóa học của alcaloid chính của củ bình vôi.
6. Cấu tạo hóa học của berberin có điểm gì khác với các alcaloid thông thường (có N hóa trị 3).
7. Các alcaloid chính của cây thuốc phiện.
8. Cấu tạo hóa học và độc tính của heroin.
9. Các alcaloid trị ung thư có trong lá dừa cạn.
10. Cafein có trong các loại cây nào.
11. Tại sao củ ô đầu lại độc.
12. Công thức hóa học và công dụng của alcaloid lá dâu.
13. Tác dụng của alcaloid chính của Ma hoàng. Tại sao lại gọi là Doping?

**GIỚI THIỆU CHUNG**

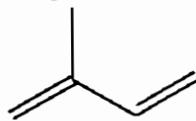
Các terpenoid là một nhóm lớn các hợp chất thiên nhiên, chúng là dẫn chất của các đơn vị là isopren. Cấu trúc hóa học của nó có chứa các khung cacbon ( $C_5$ )n và được phân loại như sau:

- Các hemiterpen ( $C_5$ )
- Các monoterpen ( $C_{10}$ )
- Các sesquiterpen ( $C_{15}$ )
- Các diterpen ( $C_{20}$ )
- Các sesterterpen ( $C_{25}$ )
- Các triterpen ( $C_{30}$ )
- Các tetraterpen ( $C_{40}$ )

Các polymer có cấu tạo lớn hơn như cao su

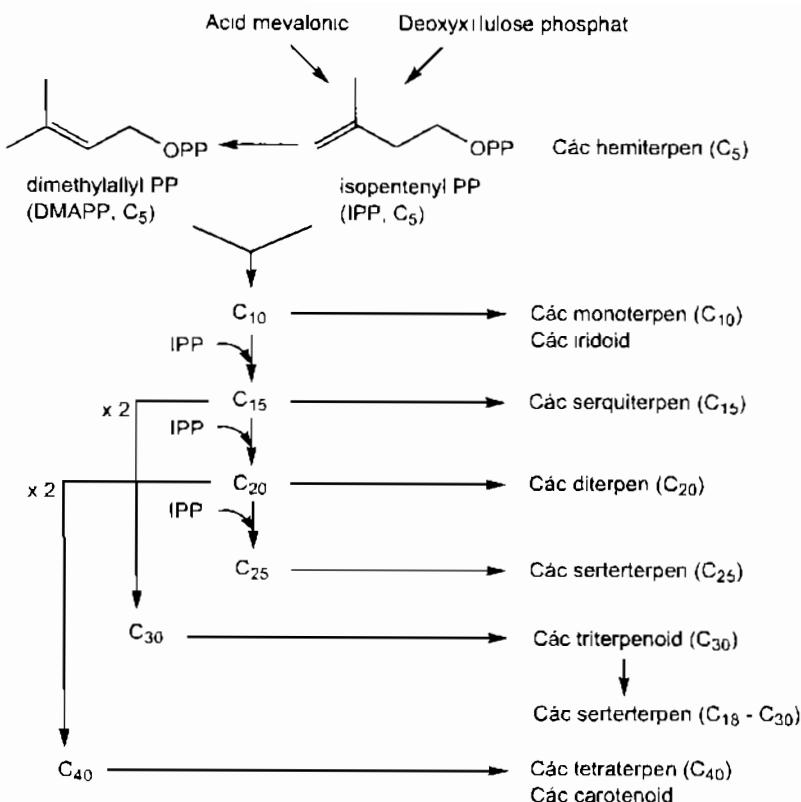


C<sub>5</sub> đơn vị isopren



Isopren

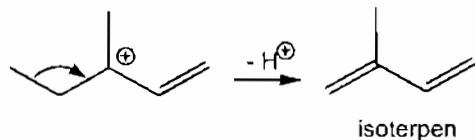
Các terpenoid được sinh tổng hợp từ acid mevalonic và deoxyxylulose phosphat dưới sự tác dụng của nhiều tác nhân khác được trình bày trong sơ đồ sau:



## 2.1. CÁC HEMITERPEN (C<sub>5</sub>)

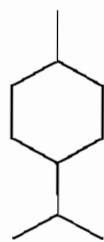
IPP và DMAAPP là các chất trung gian để sinh tổng hợp nhiều loại terpenoid có cấu tạo phức tạp hơn.

Isopren có mặt trong các tinh dầu của một số cây và nó được tạo thành từ cation allyl đã loại bỏ 1 proton.

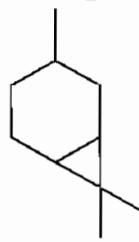


## 2.2. CÁC MONOTERPEN (C<sub>10</sub>)

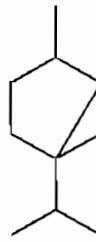
Các dạng monoterpen chính bao gồm:



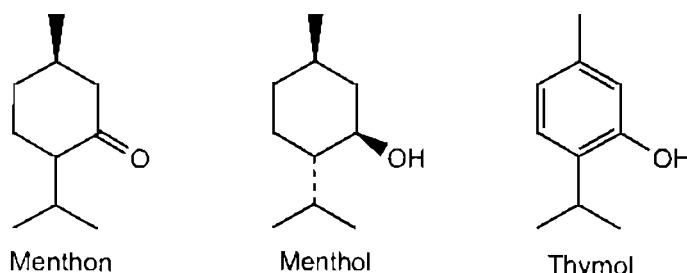
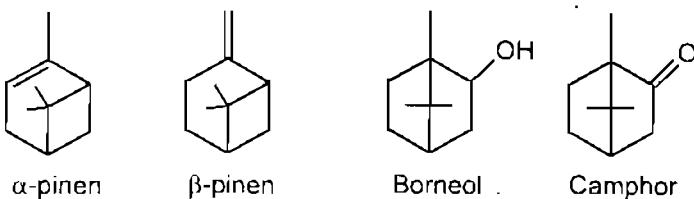
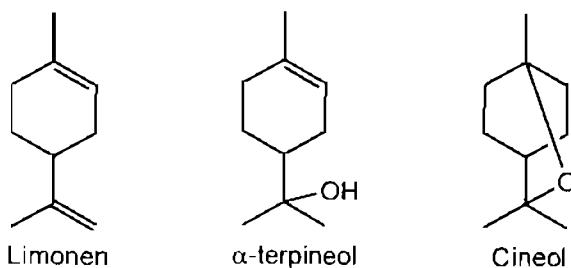
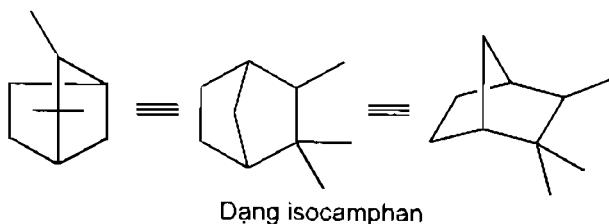
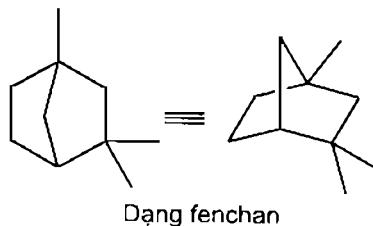
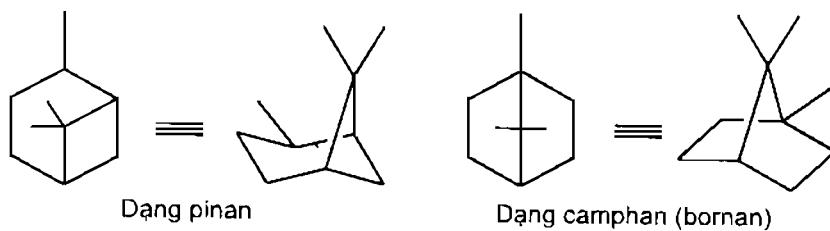
Dạng menthan



Dạng caran



Dạng thuận



Sau đây trình bày một số chất monoterpen có trong một số loài cây có chứa tinh dầu.

### Một số loại tinh dầu có chứa các chất terpenoid quan trọng

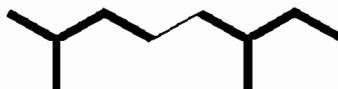
Tinh dầu	Cây	Bộ phận dùng	Tỷ lệ tinh dầu (%)	Tỷ lệ các chất chính (%)	Công dụng Ghi chú
Bergamot	<i>Citrus aurantium ssp bergamia</i>	Vỏ quả tươi (ép)	0,5	Limonen (42), Linalyl acetat (27), γ-Terpinen (8), Linalool (7)	Chất thơm, trị liệu tinh dầu, mỹ phẩm
Camphor	<i>Cinnamomum camphora</i>	Gỗ	1-3 *	Camphor (27-45), Cineol (4-21), Safrol (1-18)	Xà phòng
Caraway	<i>Carum carvi</i>	Quả chín	3-7	(+)Carvon (50-70), Limonen (47)	Chất thơm, chất màu, trị liệu tinh dầu
Cardamon	<i>Elettaria cardamomum</i>	Quả chín	3-7	γ - Terpinyl acetat (25-35), Cineol (25-45), Linalool (5),	Chất thơm, chất màu
Chamomile	<i>Chamaemelum nobile</i>	Hoa khô	0,4-1,5	Các este aliphatic của các acid angelic, tiglic, isovaleric, isobutyric (75-85)	Chất thơm, trị liệu tinh dầu
Citronella	<i>Cymbopogon winterianus, C. nardus</i>	Lá tươi	0,5-1,2	(+)Citronellal (25-55) Geraniol, (+)Citronellol (10-15), Geranyl acetat (20-40)	Mỹ phẩm, trị liệu tinh dầu, diệt côn trùng
Coriander	<i>Coriandrum sativum</i>	Quả chín	0,3-1,8	(+)linalool (60-75), γ -Terpinen (5), α - Pinen (5), Camphor (5)	Chất mùi, chất màu
Dill	<i>Anethum graveolens</i>	Quả chín	3-4	(+)Carvon (40-65)	Chất mùi, chất thơm
Eucalyptus	<i>Eucalyptus globules, E. smithii, E. polybracte</i>	Lá tươi	1-3	Cineol (= eucalyptol) (70-85), α - Pinen (14)	Chất thơm, sát trùng, trị liệu tinh dầu
Eucalyptus (Lemon-scented)	<i>Eucalyptus citriodora</i>	Lá tươi	0,8	Citronellal (65-85)	Mỹ phẩm
Gừng	<i>Zingiber officinale</i>	Củ khô	1,5-3	Zingiberen (34), β - sesquiphell-anthen (12), β - phellantren (8), β - bisabolene (6)	Chất thơm, chất kích thích, Gingerol không bay hơi.

Tinh dầu	Cây	Bộ phận dùng	Tỷ lệ tinh dầu (%)	Tỷ lệ các chất chính (%)	Công dụng Ghi chú
Juniper	<i>Juniperus communis</i>	Quả chín khô	0,5-2	$\alpha$ -oinen (45-80), Myrcen (10-25), Limonen (1-10), Sabinen (0-15)	Chất thơm, sát trùng, lợi tiểu, trị liệu tinh dầu
Lavender	<i>Lavandula angustifolia, L officinalis</i>	Đỉnh hoa tươi	0,3-1	Linalyl acetat (25-45), Linalool (25-38)	Mỹ phẩm, trị liệu tinh dầu, an thần nhẹ, gây ngủ
Lemon	<i>Citrus limon</i>	Vỏ khô (ép)	0,1-3	(+) (-) limonen (60-80), $\beta$ -pinen (8-12), $\gamma$ - terpinen (8-10), Vitral (= geranial + nerall) (2-3)	Chất thơm, mỹ phẩm, trị liệu tinh dầu
Lemon lá cỏ	<i>Cymbopogon citratus</i>	Lá tươi	0,1-0,3	Citral (= geranial + nerall) (50-85)	Mỹ phẩm, trị liệu tinh dầu
Matricaria (Chamomile Đức)	<i>Matricaria chamomilla (Chamomilla recutica)</i>	Hoa khô	0,3-1,5	(+) (-) $\alpha$ - bisabolol (10-25), Oxide bisabolol A và B (10-25), Chamazulen (1-15)	Chất thơm Chamazulen cho màu xanh đậm
Cam đắng	<i>Citrus aurantium ssp. amara</i>	Vỏ quả khô (ép)	0,5-2,5	(+) (-) limonen (92-94), Myrcen	Chất thơm, trị liệu tinh dầu
Hoa cam (Neroli)	<i>Citrus aurantium ssp. amara</i>	Hoa tươi	0,1	Linalool (36), $\beta$ -pinen (16), Limonen (12), Linalyl acetat (6)	Chất thơm, mỹ phẩm, trị liệu tinh dầu
Bạc hà Peppermint	<i>Mentha piperita</i>	Lá tươi	1-3	Menthol (30-50), Menthon (15-32), Menthyl acetat (2-10), Mnthofuran (1-9)	Chất thơm, chất màu, trị liệu tinh dầu
Thông	<i>Pinus palustris</i> hay một số <i>Pinus</i> sp	Lá, cành nhô		$\alpha$ -terpineol (65)	Sát trùng, diệt sâu bọ, trị liệu tinh dầu
Thông Pumilio	<i>Pinus mugo</i> ssp. <i>pumilio</i>	Lá	0,3-0,4	$\alpha$ - và $\beta$ - phellantren (60), $\alpha$ - và $\beta$ -ponen (10-20), Bornyl acetat (3-10)	Xông mũi
Hoa hồng	<i>Rosa damascena, R.gallica, R.alba R centifolia</i>	Hoa tươi	0,002-0,003	Citronellol (36), Geraniol (17), 2-phenyl athenol (3), Các hydrocacbon C <sub>14</sub> -C <sub>23</sub> (25)	Mỹ phẩm, trị liệu tinh dầu
Rosemary	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Đầu hoa tươi	1-2	Cineol (15-45), $\alpha$ -pinen (10-25), $\beta$ - pinen (8), Camphor (10-25)	Mỹ phẩm, trị liệu tinh dầu

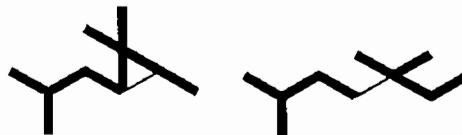
Tinh dầu	Cây	Bộ phận dùng	Tỷ lệ tinh dầu (%)	Tỷ lệ các chất chính (%)	Công dụng Ghi chú
Sage	<i>Salvia officinalis</i>	Đầu hoa tươi	0,7-2,5	Thujon (40-60), Camphor (5-22), Cineol (5-14), Limonel (6), $\gamma$ -Caryophyllen (10)	Trị liệu mỹ phẩm, thực phẩm, chất thơm
Gỗ đàn hương	<i>Santalum album</i>	Tâm gỗ	4,5-6,3	Các sesquiterpen, $\alpha$ -Santalol (50), $\beta$ - Santalol (21).	Mỹ phẩm, trị liệu tinh dầu
Bạc hà Spear	<i>Mentha spicata</i>	Lá tươi	1-2	(-) Carvon (50-70), (-) Limonen (2-25)	Chất thơm, chất màu, trị liệu tinh dầu
Chàm	<i>Mela leuca alternifolia</i>	Lá tươi	1 ;8	Terpinen - $\gamma$ -ol (30-45), $\gamma$ -Terpinen (10-28), $\alpha$ -Terpinen (5-13), $\rho$ - Cymen (0,5-12), Cineol (0,5-10), $\alpha$ -Terpineol (1,5-8)	Sát trùng, trị liệu tinh dầu, phổ sát trùng rộng
Thyme	<i>Thymus vulgaris</i>	Đầu hoa tươi	0,5-2,5	Thymol (40), P-cymen (30), Linalool (7), Carvacrol (1)	Sát trùng, trị liệu tinh dầu, chất thơm, thực phẩm
Dầu Turpentin	<i>Pinus palustris</i> và một số <i>Pinus</i> sp. khác	Cắt nhựa lấy từ vỏ		(+) và ( $\alpha$ -pinen (35-65) (60-70), $\beta$ -pinen	Nguyên liệu cho công nghệ hóa chất

### 2.2.1. Các monoterpen dị biệt (Irregular monoterpenes)

Một số cấu trúc monoterpen thiên nhiên có cấu tạo dị biệt khác với cấu tạo đầu nối đuôi của các monoterpen dị biệt.

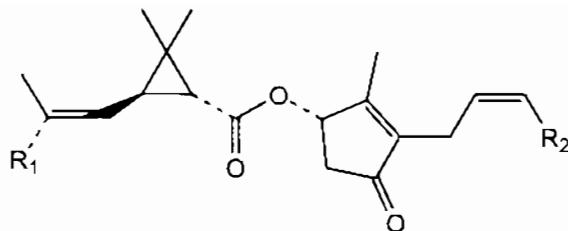


Khung monoterpen thông thường



Các khung monoterpen dị biệt

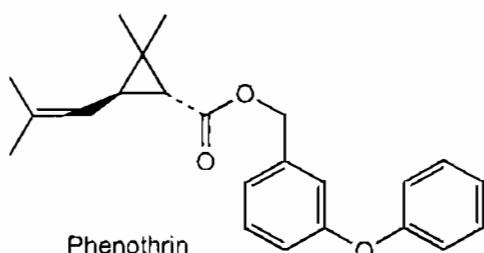
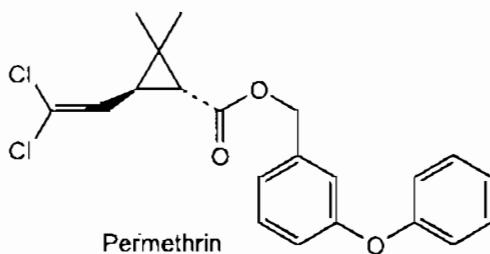
Đại diện cho nhóm này là các pyrethrin có trong hoa cúc trừ sâu *Chrysanthemum cinerariaefolium*.



Các monoterpen	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Tỷ lệ (%)
Pyrethrin I	CH <sub>3</sub>	CH=CH <sub>2</sub>	35
Pyrethrin II	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH=CH <sub>2</sub>	32
Cinerin I	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10
Cinerin II	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	14
Jasmolin I	CH <sub>3</sub>	Et	5
Jasmolin II	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Et	4

Cây hoa cúc trừ sâu được trồng quy mô lớn ở Đông Phi nhất là ở Kenya, còn được trồng ở Ecuador và Úc. Cây hoa cúc trừ sâu có chứa 0,7 – 2% các chất Pyrethrin.

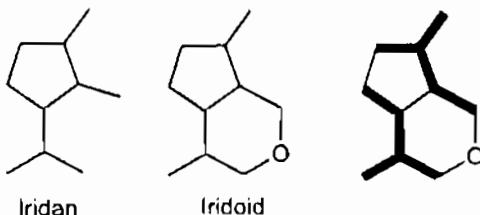
Được dùng để làm thuốc trừ sâu bảo vệ mùa màng, ít độc hơn các thuốc trừ sâu hóa học. Dựa vào cấu trúc hóa học của các pyrethrin thiên nhiên, các nhà khoa học đã tổng hợp được nhiều thuốc trừ sâu mới có hoạt tính cao hơn pyrethrin I hàng ngàn lần, lại ít độc hơn cho động vật có vú, đó là permethrin và phenothrin.



Hai sản phẩm này được sử dụng rộng rãi làm thuốc trừ sâu và có tác dụng diệt cháy ở tóc.

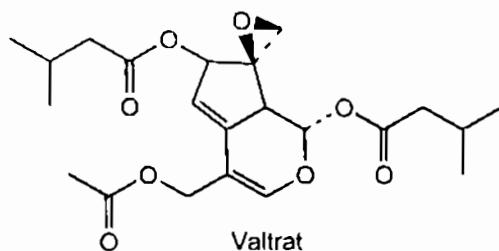
### 2.2.2. Các iridoid

Khung iridan có trong công thức các iridoid là một monoterpen chính hiệu chứa vòng cyclopentan gắn với dị vòng 6 cạnh chứa oxygen.



Thuộc nhóm có các hoạt chất của rễ cây Nữ lang – *Valeriana officinalis* có tác dụng an thần, gây ngủ, chống stress, lo âu, phiền muộn.

Đó là các chất valepotriat (chiếm 0,5 – 1,6% rễ). Trong đó chủ yếu có valtrat (80%).



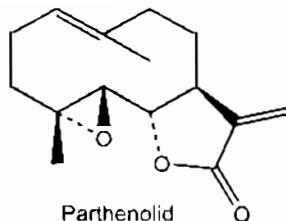
Đã có các nghiên cứu valtrat có tác dụng gây độc đối với các tế bào, đó là điểm hạn chế của việc ứng dụng rộng rãi cao n nữ lang làm thuốc an thần và gây ngủ.

### 2.3. CÁC SESQUITERPEN ( $C_{15}$ )

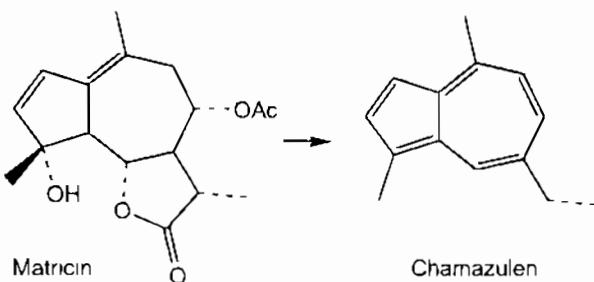
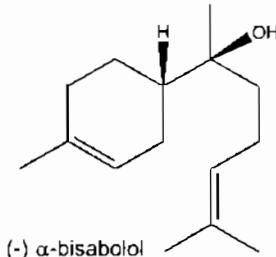
Thuộc nhóm này có các hoạt chất chính của cúc thơm *Tanacetum parrthenium*, *Chamaemelum nobile*, *Matricaria chamomilla*, Thanh hao hoa vàng *Artemisia annua*, cây Bông *Gossypium hirsutum*.

Y học cổ truyền dùng cúc thơm để điều trị thấp khớp, đau nửa đầu, đau răng và các rối loạn chu kỳ kinh nguyệt. Bộ phận dùng là lá có chứa hoạt chất chính là parthenolid (khoảng 1% từ lá khô), mùi thơm là của các monoterpen như camphor. Y học hiện đại sử dụng cúc thơm để điều trị bệnh đau nửa đầu.

Hai dạng cúc thường dùng làm thuốc là cúc La Mã *Chamaemelum nobile* và cúc Đức *Matricaria chamomilla*, là cây mọc hàng năm, được trồng ở châu Âu và sử dụng phần ngọn hoa có chứa nhiều tinh dầu.



Cúc La Mã có tác dụng sát trùng nhẹ và chống viêm. Còn cúc Đức chủ yếu được dùng để chống viêm và chống co thắt đường tiêu hóa, viêm dạ dày. Cúc Đức có chứa  $\alpha$ -bisabolol và chamazulen.



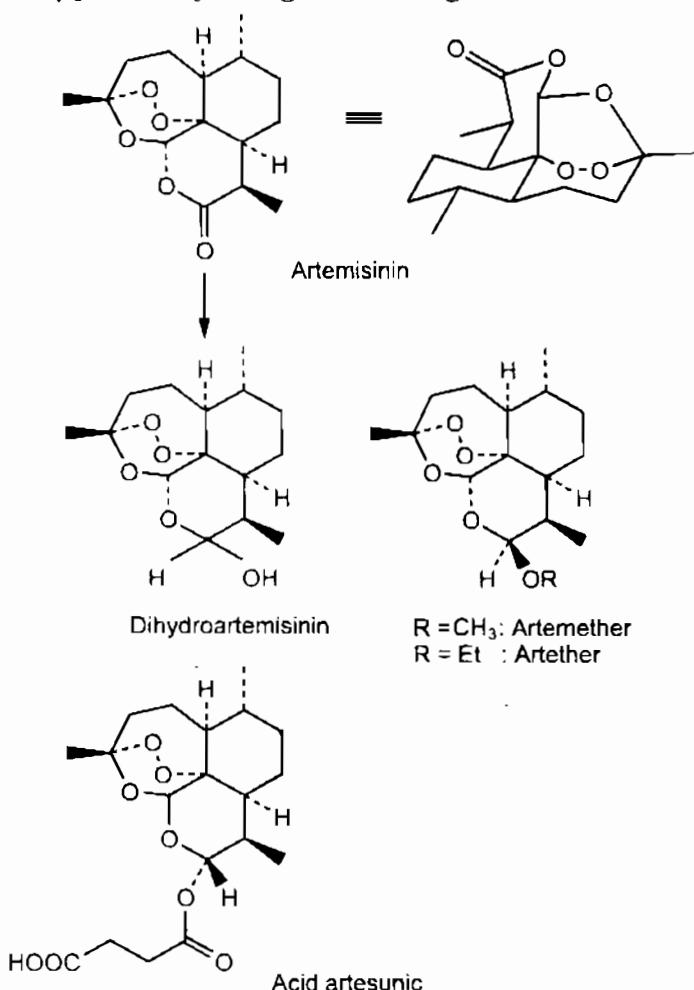
Chamazulen là chất được tạo thành do quá trình điều chế, nó được tạo thành từ matricin. Cúc La Mã chứa một hàm lượng nhỏ chamazulen.  $\alpha$ -bisabolol có hoạt tính chống viêm, sát khuẩn, chống loét. Chamazulen có tác dụng chống viêm do ức chế enzym cyclooxygenase trong sinh tổng hợp prostaglandin và tác dụng chống viêm, có thể là do ức chế sự tạo thành leucotrien.

Các nhà khoa học Trung Quốc đã chiết xuất và xác định cấu trúc hóa học của artemisinin – một loại thuốc phòng và trị bệnh sốt rét rất có hiệu quả từ cây thanh hao hoa vàng *Artemisia annua*.

Trong y học cổ truyền Trung Quốc và Việt Nam, cây thuốc này được dùng làm thuốc hạ nhiệt, giảm sốt hàng trăm năm nay. Bệnh sốt rét gây ra bởi các đơn bào *Plasmodium* đặc biệt là *Plasmodium falcifarum*. Vì sinh vật này được truyền qua muỗi cho người, và hàng năm có 2 – 3 triệu người trên thế giới chết do bệnh này.

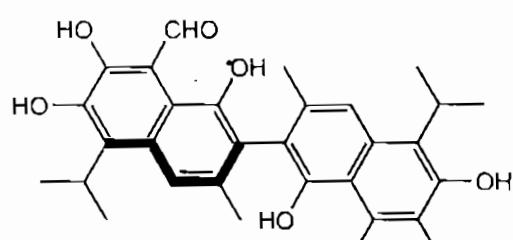
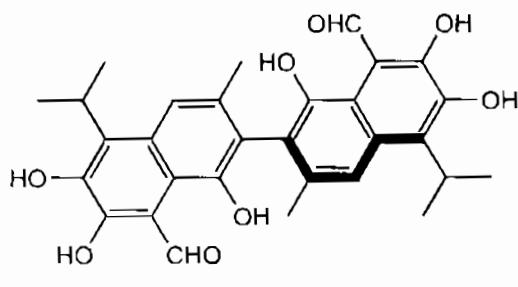
Các thuốc chống sốt rét tổng hợp hóa học như chloroquin ít có hiệu quả trong điều trị bệnh sốt rét do ký sinh trùng sốt rét nhờn thuốc.

Artemisinin là một sesquiterpen có cầu nôii peroxit hiêm gấp, có hoạt tính trị sốt rét cao. *Artemisia annua* có chứa 1% artemisinin, nhưng có nhiều chủng cây này chỉ chứa 0,05 – 0,2%. Một số chủng lại có chứa acid artemisinic (0,2 – 0,8%) và một lượng nhỏ artenisinin. Có thể dễ dàng chuyển acid artemisinic thành artenisinin. Đem khử artemisinin bằng natri borohydrid thì được dihydroartemisinin – là một nguyên liệu trung gian bán tổng hợp các thuốc chống sốt rét có hiệu quả cao như artemether, artether; còn sử dụng artesunat natri (muối natri của acid artesunic) làm thuốc tiêm chống sốt rét nhưng chất này dễ bị phân hủy trong môi trường kiềm.



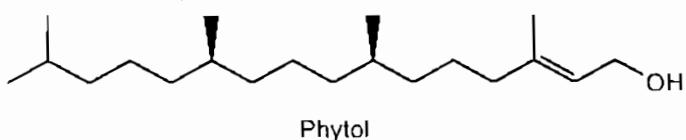
Gossypol là một sesquiterpen có trong hạt bông *Gossypium hirsutum*, *G. herbaceum*, *G. arboreum*, *G. barbadense*. Ở một số vùng Trung Quốc, người dân ăn dầu hạt bông còn dư lượng gossypol thì có hiện tượng nam giới mất khả năng sinh sản. Gossypol có tác dụng như là một thuốc chống thụ thai cho nam giới, làm thay đổi sự trưởng thành của tinh trùng, sự di chuyển của tinh dịch và vô hiệu hóa các enzym của tinh dịch cần thiết cho khả năng sinh sản.

Ở Trung Quốc đã thử lâm sàng sử dụng gossypol làm thuốc chống thụ thai cho nam giới. Kết quả có hiệu lực nhưng độc gây nhiều di hại cho người sử dụng, nên không đưa vào sản xuất. Đã xác định đồng phân (-)gossypol có hoạt tính chống thụ thai. Còn đồng phân (+)gossypol gây ra nhiều độc tính và cũng chính chất này có hoạt tính chống ung thư và siêu vi khuẩn.

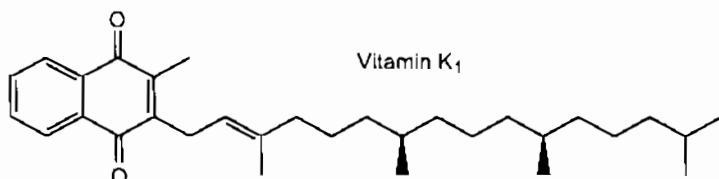


## 2.4. CÁC DITERPEN ( $C_{20}$ )

Diterpen quan trọng và đơn giản nhất là phytol:



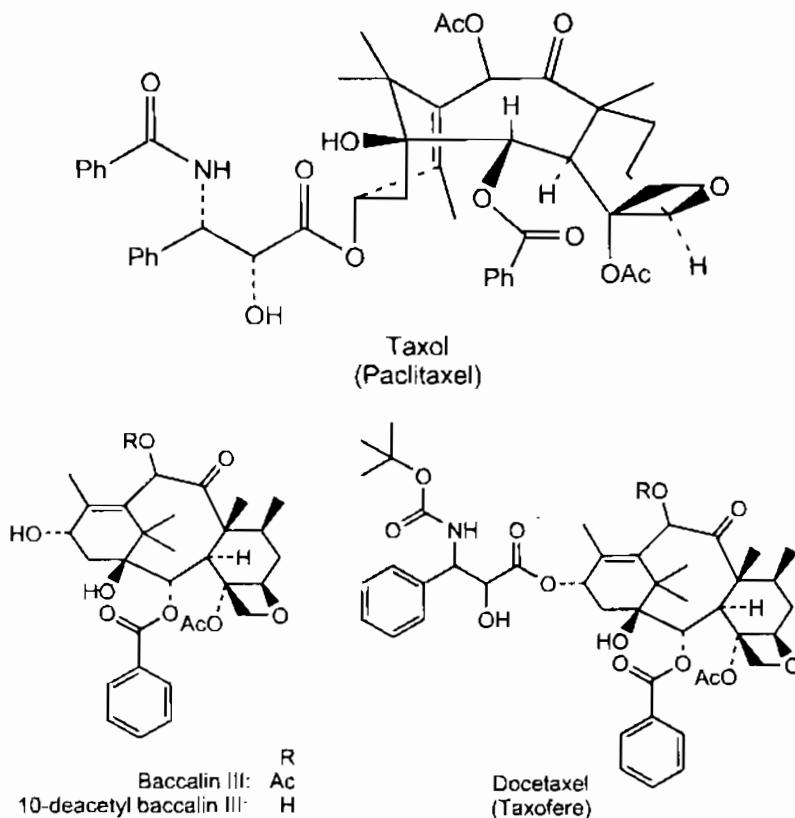
Và gốc phytyl có trong cấu tạo hóa học của vitamin K<sub>1</sub> (Phylloquinone):



Phytyl còn có mặt như là một mạch nhánh của chlorophyl α-

Đại diện đặc thù nhất của các diterpen là taxol (Paclitaxel) có trong Thông đỏ, được chiết xuất lần đầu tiên vào năm 1971. Taxol là một este diterpen có hoạt tính chống ung thư.

Thuốc chống ung thư taxol được chiết từ vỏ cây thông đỏ *Taxus brevifolia*, là cây mọc rất chậm lớn ở Tây Bắc Canada và nhiều bang ở Mỹ. Từ vỏ của 3 cây thông đỏ 100 tuổi chỉ chiết được khoảng 1g taxol, một đợt điều trị cho một bệnh nhân cần 2g taxol. Nhu cầu thế giới hàng năm là 100 – 200kg taxol.



Từ lá và cành *Taxus baccata* mọc hoang và được trồng nhiều ở Mỹ và châu Âu có chứa baccalin III và 10-deacetyl baccalin. Hai chất này có thể chuyển hóa thành taxol. Trong y học sử dụng taxol để điều trị ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đầu và cổ. Docetaxel (Taxotere), một dẫn chất bán tổng hợp của taxol đi từ 10-deacetyl baccalin có hoạt tính điều trị ung thư buồng trứng và ung thư vú.

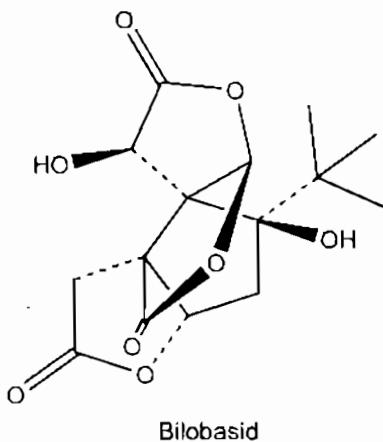
#### **2.4.1. Lá ngân hạnh (*Gibkgo biloba*)**

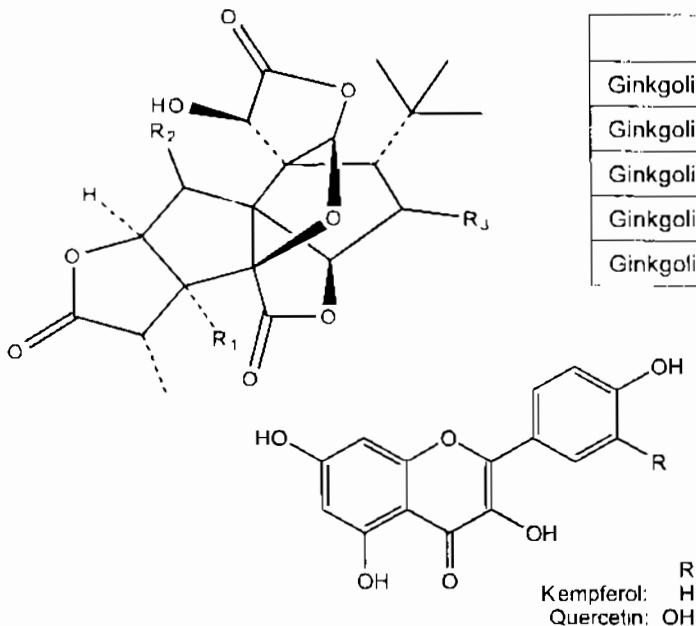
Cây ngân hạnh có nguồn gốc ở Trung Hoa, nhưng được trồng rộng rãi làm cây cảnh ở Anh, Pháp và Mỹ. Y học cổ truyền Trung Quốc dùng quả của cây Bạch quả để điều trị một số bệnh về đường hô hấp, còn quả non được dùng làm rau ăn. Y học hiện đại đã xác định lá ngân hạnh là một dược liệu quý giá và hiện nay được dùng rất rộng rãi trên thị trường quốc tế.

Cao lá ngân hạnh có tác dụng tăng cường tuần hoàn ngoại biên và tuần hoàn não, có tác dụng điều trị các bệnh mạch máu não và chứng hay quên, giúp điều trị chứng suy giảm trí nhớ, lú lẫn cho người cao tuổi, tăng cường cung cấp máu lên não, đảm bảo các chức phận tuần hoàn não, trị chứng mất thăng bằng thần kinh, suy giảm thính giác.

Hoạt chất của lá ngân hạnh là hỗn hợp các terpenoid và flavonoid. Lá khô có chứa 0,1 – 0,25% các lacton terpen bao gồm 5 chất: ginkgolid A, ginkgolid B, ginkgolid C, ginkgolid J, ginkgolid M. Còn chứa bilobasid, các ginkgolid là các diterpenoid.

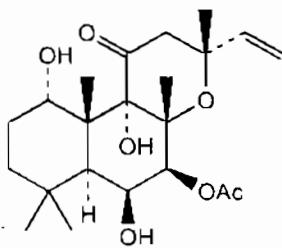
Bilobasid là sesquiterpenoid. Lá khô còn chứa 0,5 – 1,0% các flavonoid. Đó là hỗn hợp của các mono-, di-, tri-glycosid của các flavonol-kempferol và quercetin, ngoài ra còn chứa các biflavonid. Các biflavonoid này có tác dụng chống oxy hóa. Người ta thường phối hợp cao lá ngân hạnh với nhân sâm để dùng cho người cao tuổi.





#### 2.4.2. Forskolin

Trong quá trình sàng lọc các cây thuốc dùng trong y học cổ truyền Ấn Độ, đã xác định cao rễ cây *Colus forskohlii* họ Lamiaceae có tác dụng hạ huyết áp. Từ rễ cây này đã tách chiết được diterpen forskolin, còn gọi là coleonol với hàm lượng 0,1%. Forskolin có hoạt tính kích thích trực tiếp lên cyclase adenylat và là thuốc có tác dụng điều trị bệnh Glaucom, suy tim, cao huyết áp, hen suyễn.

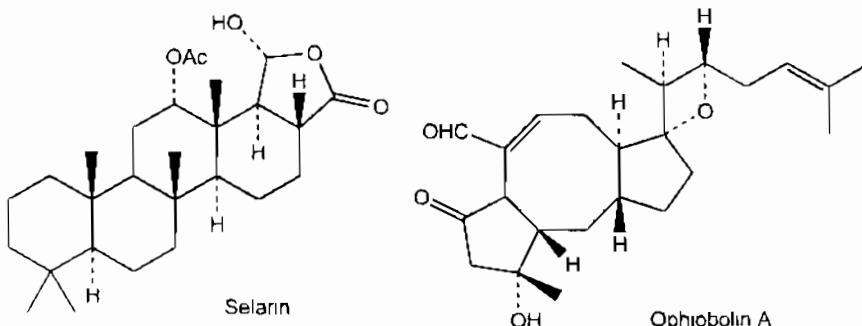


Forskolin

#### 2.5. CÁC SESTERTERPEN ( $C_{25}$ )

Là một nhóm terpenoid mới phát hiện, chủ yếu có trong nấm mốc và các sinh vật biển. Điển hình là ophiobolen và ophiobolin A có trong *Helminthosporium maydis* – một loại nấm hại cày. Ophiobolin

A có phổ tác dụng rộng chống lại vi khuẩn, nấm mốc và các loài giun sán. Đại diện điển hình thường gặp ở sinh vật biển thuộc nhóm này là selarin có cấu tạo hóa học 5 vòng.

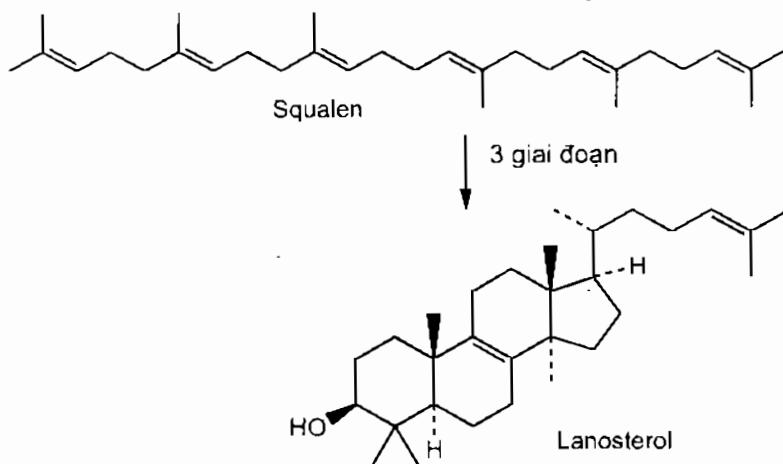


## 2.6. CÁC TRITERPEN ( $C_{30}$ )

Các triterpen được sinh tổng hợp từ squalen. Squalen là tiền chất của các chất triterpen và steroid. Một số dầu hạt thực vật có chứa nhiều squalen như hạt *Amaranthus cruentus*.

Một số triterpen thường gặp là:

Lanosterol, ví dụ:	$\alpha$ -amyrin
Cycloartenol, ví dụ:	Taraxasterol
Cururbitacin E, ví dụ:	Amyrin
Euphol, ví dụ:	Hopan-22-ol
Lupeol, ví dụ:	Tetrahymanol



### 2.6.1. Các saponin triterpenoid

Các khung triterpenoid 5 vòng thường tạo thành dạng cấu trúc

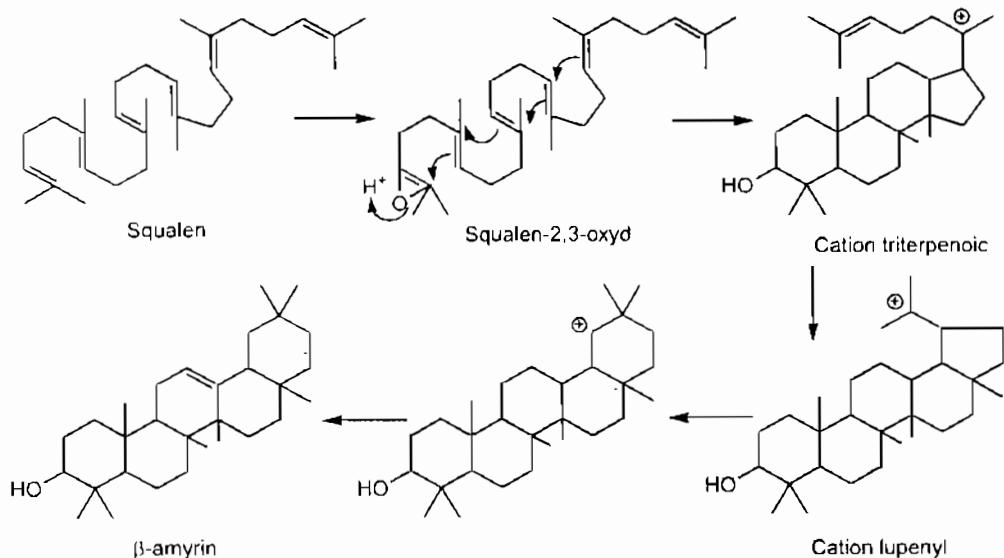
saponin triterpenoid. Các saponin là các glycosid tan được trong nước vì có tính súc căng bề mặt và xà phòng.

Tên saponin có nguồn gốc tiếng Latinh. Sapo là xà phòng và nhiều cây chứa saponin được dùng để giặt áo quần như *Saponaria officinalis*, *Quillaia sapoparia*,... Các nguyên liệu này gây tiêu huyết, ly giải hồng huyết cầu do làm tăng độ thẩm qua màng plasma, do vậy chúng có độc tính cao khi tiêm vào mạch máu.

Một số cao thực vật chứa saponin được dùng để tắm tên độc. Nhưng một số saponin không độc hại có trong một số thực phẩm có giá trị như đậu nành, đậu xanh, rau chân vịt, kiwi mạch.

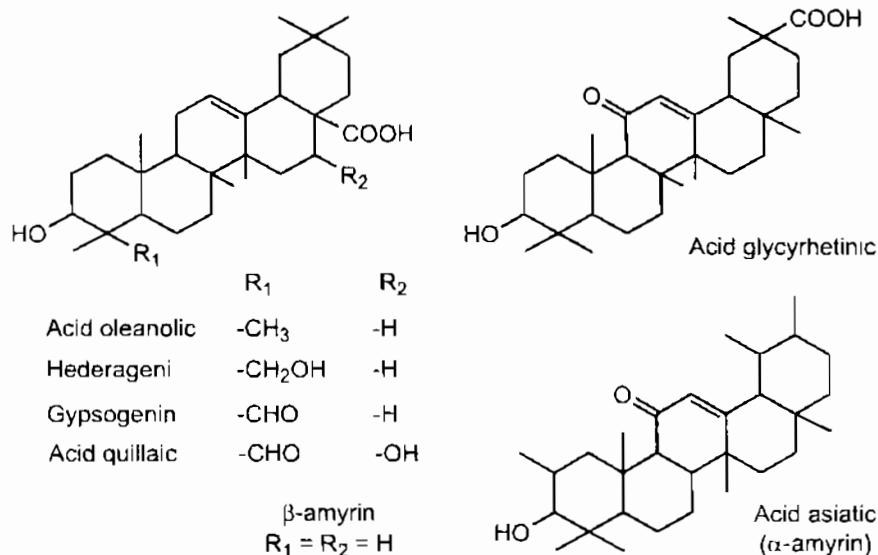
Các saponin khi thủy phân bằng acid thì cho các phần đường và aglycon (sapogenin). Các aglycon có thể có cấu tạo triterpenoid hay steroid. Nhiều cây chứa hàm lượng cao các saponin như vỏ cây Quillaia có chứa 10%. Các triterpenoid có hàm lượng ít trong các cây Một lá mầm nhưng nhiều trong các cây Hai lá mầm.

Y học sử dụng nhiều cây thuốc có chứa các saponin có cấu tạo  $\beta$ -amyrin. Chất này được sinh tổng hợp từ squalen các cây có nhiều saponin như vỏ cây Quillaia, Cam thảo, *Aesculus hippocastrum*, Nhân sâm.

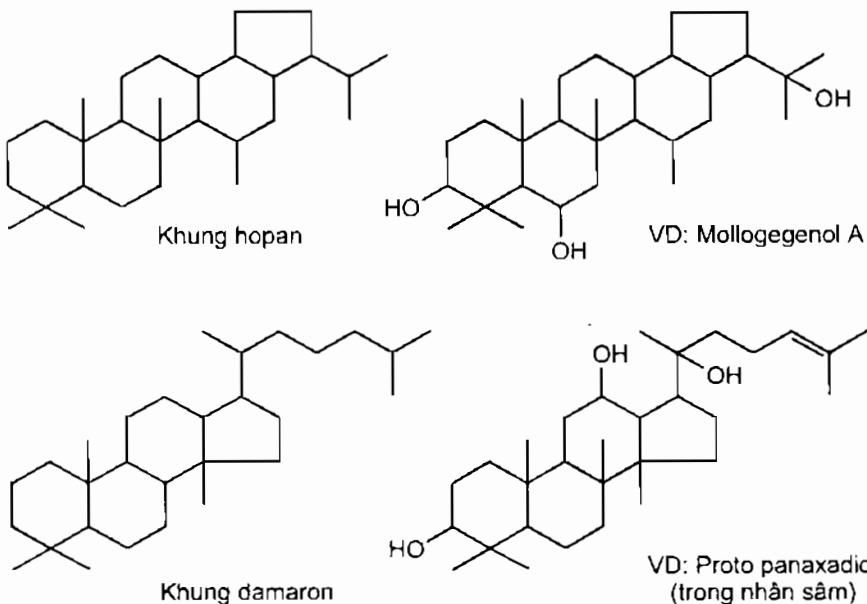


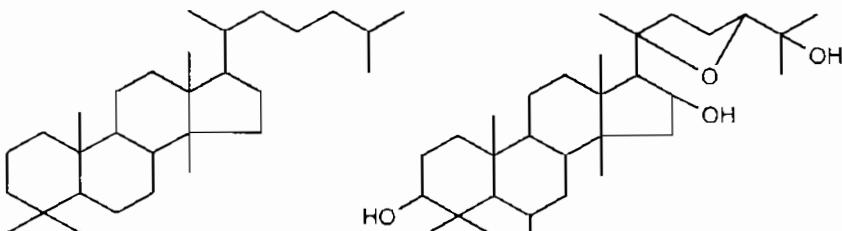
Khi thủy phân các saponin (hoặc bằng dung dịch acid loãng đun nóng, hoặc bằng enzym) thì được các genin trong đó có nhiều acid

terpenic như: acid oleanolic, hederagenin, gypsogenin, acid quillaic, acid glycyrhetic, acid asiatic. Tỷ lệ các saponin triterpenoid trong thực vật rất cao. Ví dụ: rễ cam thảo có từ 2 – 12% acid glycyrrhizic, hạt *Aesculus hippocastanum* có 13% aesin.



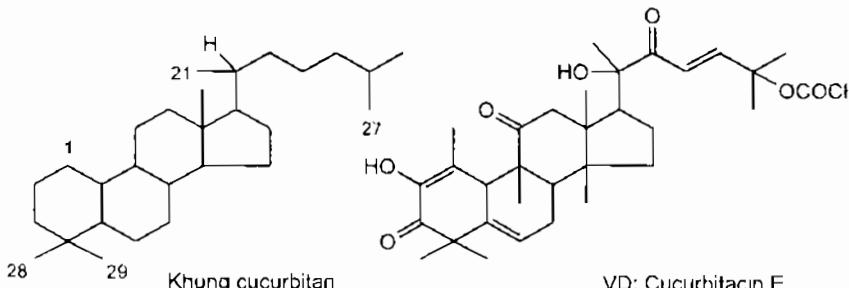
Một vài ví dụ khác về khung cơ bản và cấu tạo hóa học của các genin:





Khung lanostan

VD: Cycloastragenol



Khung cucurbitan

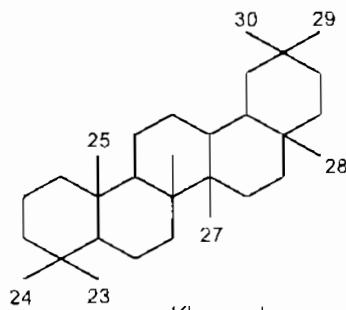
VD: Cucurbitacin E

Các saponin thường có vị đắng, dễ gây kích ứng niêm mạc. Tan trong nước, trong ethanol, methanol loãng, rất ít tan trong ête, aceton, hexan. Khi thủy phân các saponin (bằng dung dịch acid loãng và nóng hay bằng enzym) thì sẽ được các phần đường và phần aglycon hay genin.

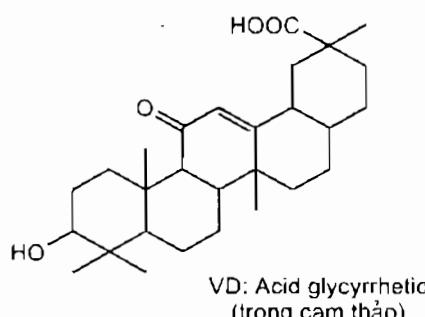
Dựa vào cấu tạo hóa học của các aglycon mà chia ra 2 nhóm saponin khác nhau:

- Các saponin triterpenic.
- Các saponin steroid.

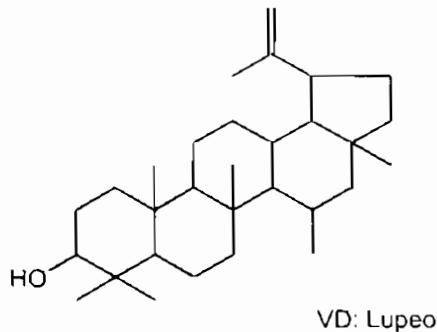
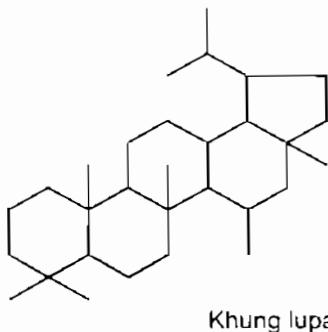
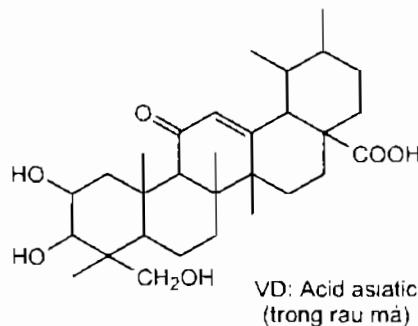
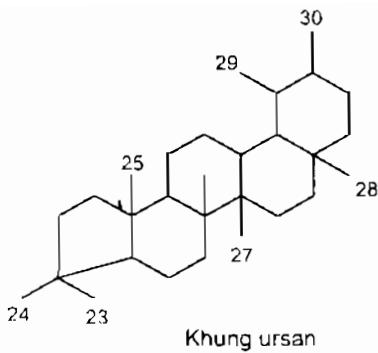
Về mặt nguồn gốc sinh học thì cả hai loại này đều được sinh tổng hợp từ squalen. Saponin sterpenic 5 vòng, gồm có các khung: olean; ursan; lupan; hopan. Các saponin triterpenic 4 vòng gồm có các khung: damiana, lanostan, cucurbitan.



Khung olean



VD: Acid glycyrrhetic  
(trong cam thảo)



Sau đây trình bày một số cây cỏ chứa saponin triterpen dùng làm thuốc và thực phẩm chức năng.

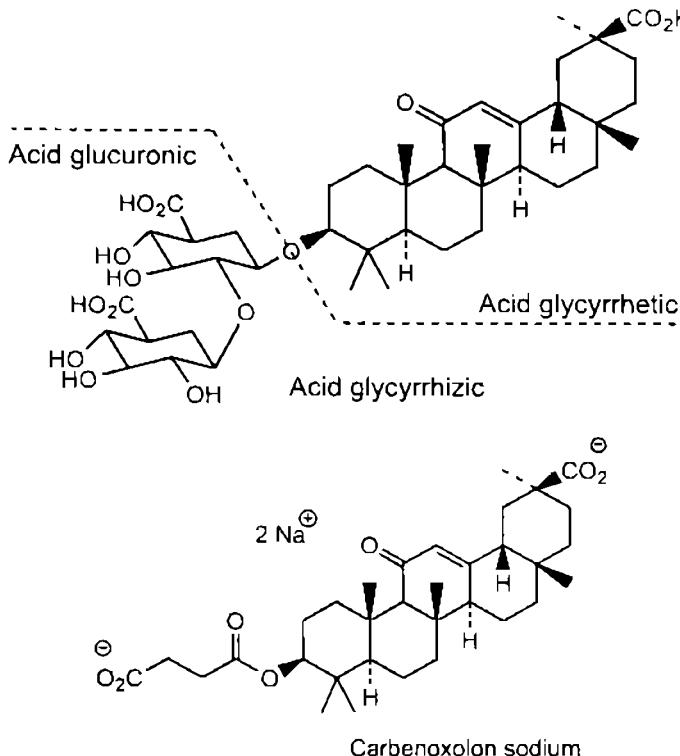
### 2.6.2. Cam thảo

Rễ cây cam thảo *Glycyrrhiza glabra* được trồng ở Tây Ban Nha, Ý, Pháp, Nga, Trung Quốc,... Thường được dùng dưới dạng cao để pha chế bia, bia đen, tạo mùi cho thuốc lá. Y học cổ truyền Trung Quốc, Việt Nam... dùng làm chất điều vị cho các bài thuốc y học cổ truyền.

Rễ cam thảo chứa glycyrrhizin là một hỗn hợp muối kali và calci của acid glycyrrhizic (còn gọi là acid glycyrrhizinic). Acid glycyrrhizic là digluconid của aglycon glycyrrhetic (còn gọi là aglycon glycyrrhetic).

Màu vàng của cam thảo là màu của các flavonoid như liquiritin và iso liquiritin và các aglycon tương ứng của chúng. Rễ cam thảo còn chứa 5 – 15% các chất đường như glucose, sucrose.

Glycyrrhizin ngọt hơn đường sucrose từ 50 – 150 lần, cam thảo có tác dụng chống viêm được dùng để điều trị thấp khớp, bệnh Addison và các bệnh viêm khác. Dẫn chất bán tổng hợp carbenoxolon sodium của acid glycyrrhetic được sử dụng rộng rãi làm thuốc chống loét dạ dày và tá tràng.



### 2.6.3. Nhân sâm (*Panax ginseng*)

Rễ của cây nhân sâm *Panax ginseng* họ Araliaceae ở Trung Quốc, Triều Tiên và Nga cùng các loại Panax liên quan như: Sâm Mỹ – *Panax quinquefolium* ở Mỹ và Canada; Tam thất – *Panax notoginseng* (San chi ginseng) ở Trung Quốc, Việt Nam; Sâm Việt Nam – *Panax Vietnamensis* ở miền Trung Việt Nam; được sử dụng để điều trị nhiều bệnh tật như bệnh thiếu máu, tiểu đường, viêm dạ dày, mất ngủ, suy giảm hoạt động tình dục và suy nhược toàn thân.

Gần đây, ginseng đã được sử dụng rộng rãi không chỉ làm thuốc mà còn dùng để sản xuất các thực phẩm chức năng dưới dạng bột, cao và chè.

Nhân sâm sấy khô bình thường thì được gọi là sâm trắng – bạch sâm. Nếu chế biến bằng hơi nước nóng thì nó sẽ có màu hồng nâu gọi là hồng sâm. Do quá trình chế biến, hồng sâm có hoạt tính sinh học cao hơn bạch sâm.

Nhân sâm là một dược liệu được xếp vào nhóm adaptogen – sinh thích nghi, giúp cơ thể chống lại các stress, khỏe mạnh và tăng sinh lực, phòng và hỗ trợ điều trị ung thư, còn được dùng làm thuốc cường dương.

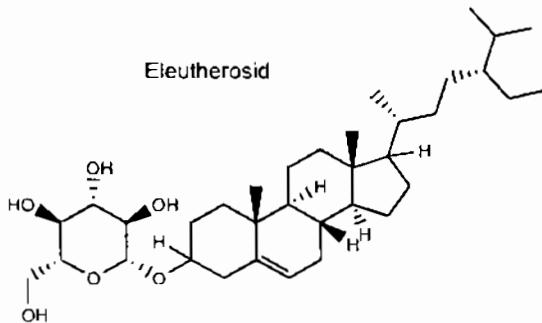
Sâm Triều Tiên là loại có giá trị cao nhất và rất đắt. Sử dụng nhân sâm lâu dài có thể có các hiện tượng như ngộ độc corticosteroid bao gồm: cao huyết áp, phiền muộn, khó ngủ. Nó cũng có tác dụng hạ huyết áp và trấn tĩnh.

Rễ nhân sâm có chứa nhiều saponin triterpenoid, có cấu tạo nhóm phụ damaran. Các saponin này được gọi là các ginsenosid (theo các nhà khoa học Nhật) hay là các panaxosid (theo các nhà khoa học Nga).

Chúng là dẫn chất của 2 – aglycon chính: Protopanaxadiol; Protopanaxatriol. Các đường được đính vào các aglycon ở nhiều vị trí khác nhau.

Đã xác định được khoảng 30 ginsenosid, ginsenosid Rg-1 và ginsenosid Rb-1 có nhiều trong *Panax ginseng*. Các ginsenosid Rb-1 và Rd có nhiều trong tam thất. Các ginsenosid Rb-1, Re và malonyl Rb có nhiều trong sâm Mỹ. Khi thủy phân saponin toàn phần của nhân sâm thì nhận được acid oleanolic – một sapogenin triterpenoid 5 vòng.

Hàm lượng các saponin trong sâm Mỹ là khoảng 6%, trong tam thất khoảng 12%, trong nhân sâm *P. ginseng* khoảng 1,5 – 2%. Rễ của Sâm Siberi – *Eleutherococcus senticosus* (*Acathopanax senticosus*), họ Araliaceae cũng được sử dụng như Nhân sâm dưới tên sâm Nga hay Sâm Siberi. Nó cũng có tác dụng sinh thích nghi như *Panax ginseng*. Hoạt chất của nó là các eleutherosid.

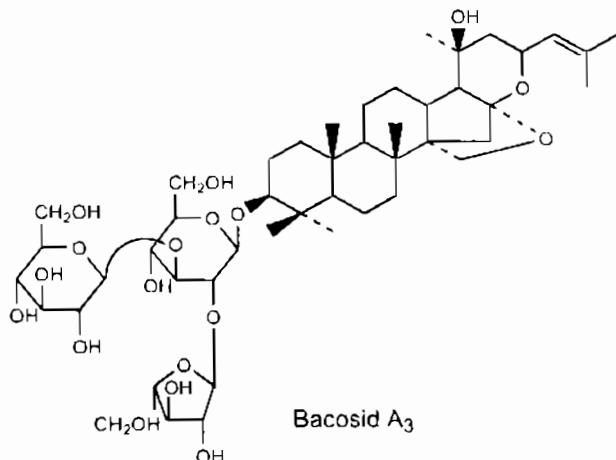


#### 2.6.4. Rau đắng (*Bacopa monnieri*)

Là cây rau nhỏ, mọc ở vùng đất ẩm ướt, được dùng làm rau ăn sống hay nấu canh có nhiều ở Ấn Độ, Nepal, Sri Lanca, Trung Quốc, Đài Loan và Việt Nam, ở Florida, Ha Oai (Mỹ), cây thuộc họ Scrophulariaceae.

Y học cổ truyền Ấn Độ sử dụng rau đắng để điều trị động kinh và hen suyễn. Nó có tác dụng chống lo âu phiền muộn. Chế phẩm từ cao

rau đắng có tác dụng làm tăng cường trí nhớ. Rau đắng có chứa các alkaloid (brahmin, herpestin), đặc biệt là các saponin triterpenoid như bacosid A, bacosid A<sub>3</sub>, bacosid B,...



Bacosid A tăng cường tác dụng cho cơ thể chống lại các chất chống oxy hóa. Tăng cường hoạt động của não, tăng trí nhớ. Cao rau đắng được dùng để chống phiền muộn lo âu. Dùng mỗi lần 300mg cao có chứa 20% bacosid A và bacosid B, dùng trong 4 – 6 tuần.

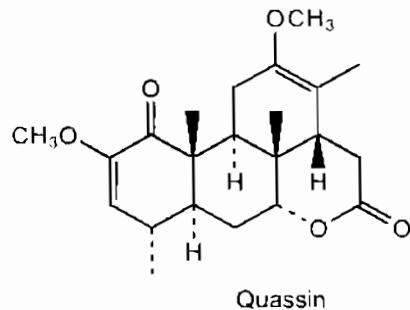
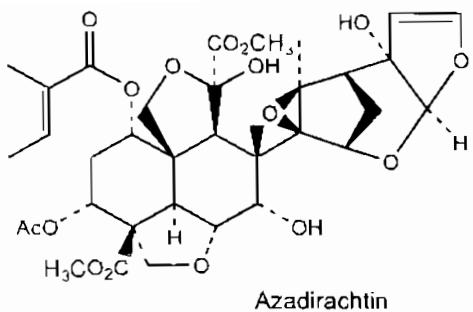
#### 2.6.5. Các triterpenoid cải tiến

Là chất có các khung triterpenoid, nhưng đã loại bỏ một số nguyên tử cacbon ở trong phân tử như các limonoid (tetranortriterpenoid) đã mất 4 nguyên tử cacbon ở mạch nhánh và các quassinoïd bị mất 10 nguyên tử cacbon bao gồm cả nhóm C4 methyl.

Các quassinoïd có khung 20 cacbon, có thể xem như là một cấu trúc diterpen, nhưng nó được sinh tổng hợp từ euphol – một triterpenoid. Các limonoid chủ yếu có trong các cây họ Rutaceae, Meliaceae và Simaroubaceae.

Azadirachtin là một limonoid có cấu tạo rất phức tạp. Chất này có trong hạt cây sầu đâu *Azadirachta indica* mọc ở Ấn Độ và các nước Nam Á khác và cũng có ở Việt Nam. Nó được dùng để trừ sâu bọ bảo vệ mùa màng, ít độc hơn các thuốc trừ sâu hóa học.

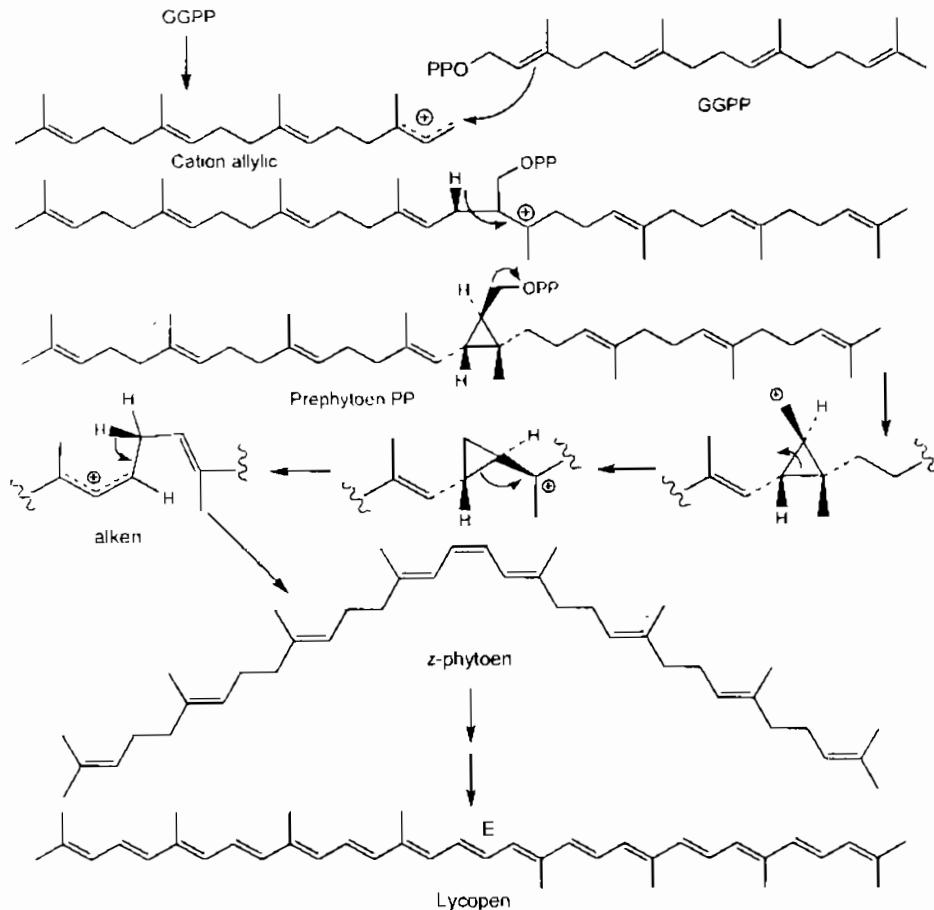
Các quassinoïd có trong một số cây họ Simaroubaceae, đặc biệt là các loài Quassia. Quassin có trong cây *Quassia amara* có tác dụng độc với tế bào, chống sốt rét và chống lỵ amip.



## 2.7. CÁC TETRATERPEN ( $C_{40}$ )

Các tetraterpen chỉ có trong một nhóm các hợp chất, đó là các carotenoid bao gồm hàng trăm các chất khác nhau.

Các carotenoid được sinh tổng hợp từ hai phân tử GGPP (geranyl geranyl diphosphat) qua nhiều quá trình sẽ tạo ra  $\alpha$ -phytoen và tiếp đó là lycopene có cấu hình all-trans.



Các carotenoid có vai trò quan trọng trong quá trình quang hợp, nhưng cũng tìm thấy chúng trong một số mô thực vật không có liên quan tới quang hợp. Còn có trong nấm men và vi khuẩn.

Có 2 nhóm carotenoid. Nhóm các carotenoid trong phân tử có cacbon hydrogen, còn gọi là các cacbotenoid như  $\alpha$ -caroten,  $\beta$ -caroten,  $\gamma$ -caroten,  $\delta$ -caroten, lycopene.

Nhóm các carotenoid trong phân tử có cacbon hydrogen và oxygen, còn gọi là các oxycarotenoid như: lutein, zeaxanthin, violaxanthin, astaxanthin, capsanthin, fucoxanthin. Ngoài ra còn có các chất apocarotenoid là các chất carotenoid bị giáng vị cắt bớt các nguyên tử cacbon như bixin, crocetin S.

### 2.7.1. Các caroten

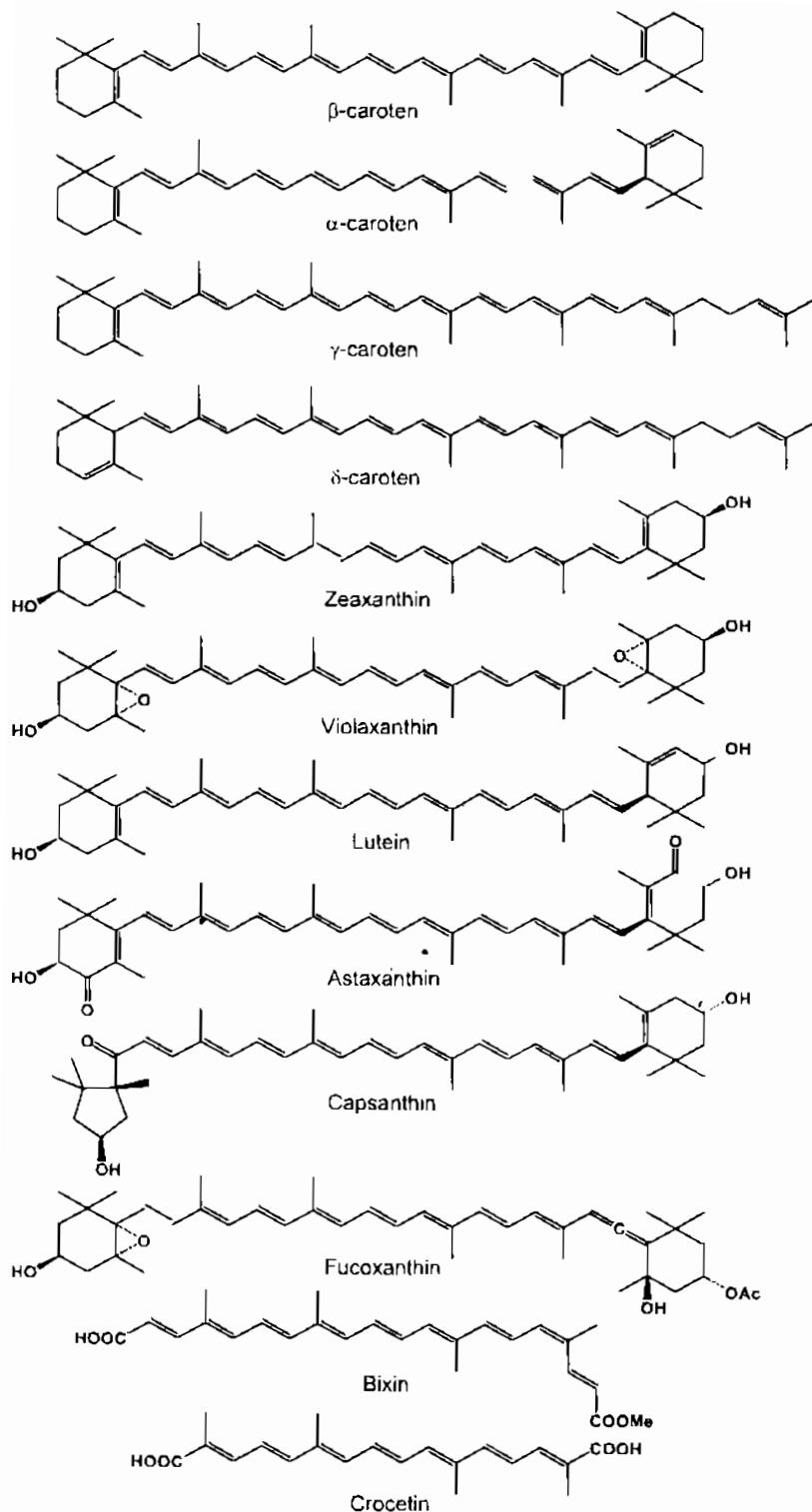
Lycopene là carotenoid của quả cà chua chín, còn  $\beta$ -caroten là carotenoid của củ cà rốt.  $\beta$ -caroten có nhiều trong một số cây cỏ.  $\beta$ -caroten và một số caroten khác được dùng làm phẩm màu thực phẩm, nước uống, bánh kẹo và làm thuốc.

Các vitamin nhóm A là các chất chuyển hóa quan trọng của các carotenoid. Vitamin A<sub>1</sub> (retinol) có cấu tạo diterpen, nó có trong động vật và được tạo thành từ chuyển hóa các carotenoid (tetraterpen) mà chủ yếu là  $\beta$ -caroten có trong thức ăn. Sự giáng vị được thực hiện ở màng nhầy ruột non và được xúc tác bởi dioxygenase, có thể là đi qua peroxid trung gian.

Về lý thuyết có thể nhận được 2 phân tử của aldehyd trung gian-retinal từ  $\beta$ -caroten. Vitamin A<sub>2</sub> (dehydroretinol) là một chất tương tự retinol nhưng có thêm một dây női đôi trong vòng 6 cạnh (vòng cyclohexadien). Retinol và các dẫn chất của nó chỉ có trong các sản phẩm động vật. Dầu gan cá biển có chứa nhiều chất này.

Các chất bixin và crocetin có lượng các nguyên tử cacbon ít hơn các carotenoid thông thường được gọi là các apocarotenoid. Bixin có trong hạt *Bixa orellana* với hàm lượng 10%. Bixin màu đỏ được dùng rộng rãi làm chất màu thực phẩm; crocetin ở dạng este với gentiobiose là chất màu chính của *Crocus sativus*.

Các giai đoạn sinh tổng hợp lycopene từ GGPP:



$\beta$ -caroten là một chất thuộc nhóm terpenoid. Nó có màu đỏ cam đậm và có nhiều trong một số cây và quả.  $\beta$ -caroten có trong củ cà rốt làm cho củ có màu vàng cam.

Năm 1930, Karrer và cộng sự đã xác định được cấu tạo hóa học của  $\beta$ -caroten. Trong thiên nhiên,  $\beta$ -caroten là tiền chất (dạng không hoạt tính) của vitamin A. Dưới tác dụng của men dioxygenase,  $\beta$ -caroten sẽ chuyển hóa thành vitamin A trong cơ thể.

$\beta$ -caroten được sinh tổng hợp từ geranylgeranylpyro phosphat. Để chiết xuất  $\beta$ -caroten có nhiều trong một số loại quả thì phải dùng dung môi là hexan, sau đó tinh chế bằng sác ký cột.

Các cây có chứa carotenoid là nguồn thực phẩm chức năng dồi dào về tiền vitamin A đó là  $\beta$ -caroten,  $\alpha$ -caroten và  $\beta$ -cryptoxanthin. Một phân tử  $\beta$ -caroten khi phân ly cho 2 phân tử vitamin A, còn một phân tử  $\alpha$ -caroten và một phân tử  $\beta$ -cryptoxanthin khi phân ly chỉ cho một phân tử vitamin A.

Có 3 loại đánh giá hoạt tính của retinol, đơn vị quốc tế:

- 1 RE = 3,33 IU hoạt tính vitamin A từ retinol.
- 1 RE = 10 IU hoạt tính vitamin A từ retinol.

(ở Canada 1 RE = 6,667 IU từ  $\beta$ -caroten)

Tương đương retinol (RE):

- 1 RE = 1 $\mu$ g retinol.
- 1 RE = 6 $\mu$ g  $\beta$ -caroten.

(ở Canada 1 RE = 2 $\mu$ g  $\beta$ -caroten)

- 1 RE = 12 $\mu$ g carotenoid tiền vitamin A khác.

Tương đương hoạt tính retinol (RAE):

- 1 RAE = 1 $\mu$ g retinol.
- 1 RAE = 2 $\mu$ g all-trans- $\beta$ -caroten, làm chất bổ sung.
- 1 RAE = 12 $\mu$ g all-trans- $\beta$ -caroten, trong thực phẩm.
- 1 RAE = 24 $\mu$ g của các caroten tiền vitamin A khác trong thực phẩm.

$\beta$ -caroten có nhiều nhất trong màng đỏ quả gấc Việt Nam (*Momordica cochinchinensis*) và trong dầu cọ thô. Nguồn nguyên liệu  $\beta$ -caroten dễ tìm nhất là củ cà rốt.

Theo Cục Nông nghiệp Mỹ thì các rau củ quả chứa nhiều  $\beta$ -caroten

là: cà rốt, bí ngô, khoai tây ngọt, rau chân vịt. Ngoài ra, còn có nhiều ở tảo đỏ (*Dunariella salina*). Liều dùng hàng ngày cho người lớn từ 2 – 7mg β-caroten.

Năm 1941, Guichard và Bùi Đình Sang (Đại học Y dược Hà Nội) đã xác định dầu màng đỏ quả gấc có chứa nhiều β-caroten. Năm 1959, Nguyễn Văn Đàn đã xác định dầu màng đỏ quả gấc còn có chứa lycopene.

Năm 1987, Phan Quốc Kinh đã xác định quả gấc chín có chứa vitamin E. Năm 1994, Phan Quốc Kinh và cộng sự đã xác định trong các quả gấc chín nhũn thì hàm lượng β-caroten thấp hơn hàm lượng lycopene. Trong 100g bột màng đỏ quả gấc khô có:

- 15 – 20mg β-caroten.
- 16 – 30mg (hoặc hơn) lycopene.
- 5 – 10mg vitamin E.

Còn xác định β-caroten có nhiều trong phần thịt vàng quả gấc chín và trong lá cây gấc.

Các phản ứng phụ: Dùng quá nhiều β-caroten sẽ bị vàng da do carotenoid tập trung ở phần ngoài của biểu bì. Những người hút thuốc có nhiều nguy cơ bị ung thư phổi do dùng β-caroten cũng như có nguy cơ bị bệnh ung thư tuyến tiền liệt, chảy máu não và các bệnh tim mạch.

### 2.7.2. Lycopen

Lycopene là một caroten có màu đỏ sẫm, là một chất màu carotenoid có trong quả cà chua, quả gấc và một số khác như cà rốt đỏ, dưa hấu, đu đủ. Lycopene thuộc nhóm caroten không có hoạt tính vitamin A.

Trong cây cỏ, tảo và các vi sinh vật, lycopene là một chất trung gian quan trọng để sinh tổng hợp nhiều carotenoid, trong đó có β-caroten, nhiều chất sắc tố màu vàng, da cam, đỏ sử dụng cho các quá trình quang tổng hợp và bảo vệ ánh sáng. Cấu tạo hóa học của lycopene có nhiều dây nối đôi liên hợp và là một chất tetraterper có 8 đơn vị isopren chỉ có các nguyên tố C và H và không tan trong nước. Lycopene có 11 dây nối đôi nên có màu đỏ sẫm và có hoạt tính chống

oxy hóa cao. Do có màu đậm và không độc nên lycopene được dùng làm phẩm màu thực phẩm.

Lycopene không phải là một chất dinh dưỡng tối cần thiết cho cơ thể, nhưng nó thường có trong thức ăn. Ví dụ như nước sốt cà chua. Khi vào dạ dày, lycopene sẽ vào máu nhờ các lipoprotein khác nhau và được tích lũy ở gan, tuyến thượng thận và tinh hoàn. Lycopene có hoạt tính cao phòng một số bệnh ung thư, đặc biệt là ung thư tuyến tiền liệt. Lycopene dùng làm thực phẩm chức năng để chống oxy hóa. Nhiều loại quả và rau chứa hàm lượng cao lycopene như gấc, dưa hấu, bưởi đào, ổi đào, đu đủ, kỷ tử, bắp đầm,...

Quả gấc có hàm lượng lycopene cao nhất trong các loại hoa quả, nhưng gấc chỉ có ở Đông Nam Á, còn cà chua thì được trồng khắp các châu lục. Hàm lượng lycopene trong cà chua tùy thuộc từng loài, từng vùng cây cà chua mọc và độ chín của quả cà chua.

NGUỒN LYCOPEN (Theo tài liệu của Mỹ)	
Nguồn	µg/g khối lượng quả tươi
Gấc	2.000 - 3.000
Cà chua nguyên liệu	8,8 - 42
Nước ép cà chua	86 - 100
Sốt đặc cà chua	63 - 131
Dưa hấu	124
Bưởi đào	23 - 72
Ổi đào	3,6 - 34
Guava đào	54
Đủ đu	20 - 53
Bắp đầm	7,8
Táo	< 0,1

Trong công nghiệp, lycopene được chiết xuất từ quả cà chua, từ nấm *Blakeslea trispila* và từ quả gấc. Lycopene có dạng trans, trong một số cây cỏ còn có nhiều lycopene dạng cis. Thực phẩm chức năng sử dụng dạng lycopene trans (all-trans-lycopene).

Lycopene không độc và thường được gặp trong nhiều loại thức ăn.

Nhưng ăn quá nhiều lycopene cũng có tác dụng phụ. Phụ nữ ăn nhiều cà chua thì da và gan sẽ bị vàng và có hàm lượng cao lycopene trong máu. Hiện tượng này gọi là lycopenodermia, không độc.

Lycopene là carotenoid có tác dụng chống oxy hóa mạnh nhất. Hoạt tính chống oxygen đơn gốc của nó mạnh hơn vitamin E 100 lần. Oxygen đơn gốc là hậu quả của tia tử ngoại gây ra và đó là nguyên nhân lão hóa da.

Đã xác định lycopene có ảnh hưởng tốt tới sức khỏe toàn thân, cải thiện các bệnh tim mạch, ung thư, tiểu đường, loãng xương và vô sinh ở nam giới. Đặc biệt, lycopene có hoạt tính phòng và hỗ trợ điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

### 2.7.3. Lutein

Lutein theo tiếng Latinh là vàng, đó là một chất xanthophyl, một trong 600 chất carotenoid đã biết. Lutein có trong lá cây, có nhiều trong lá cây chân vịt, cây cải xoăn. Trong cơ thể, lutein có hoạt tính như là một chất chống oxy hóa và hấp thụ tia sáng xanh. Còn tìm được lutein trong trứng gà, mỡ động vật, ở võng mạc và điểm vàng ở mắt cùng với một lượng nhỏ đồng phân của nó là zeaxanthin.

Cấu tạo hóa học lập thể của lutein thiên nhiên là  $(3R,3',R,6'R)-\beta\text{-epsilon-caroten}-3'3\text{-diol}$ . Lutein tan trong dầu mỡ, không tan trong nước. Do phân tử có nhiều dây nối đôi liên hợp nên lutein dễ bị tác động đến sự giáng vị oxy hóa bởi ánh sáng hay đun nóng và dễ bị thay đổi bởi các acid. Trong cây cỏ, lutein ở dạng este với các acid béo. Do có 2 nhóm  $-\text{OH}$  nên lutein có thể este hóa với hai acid béo hoặc chỉ với một acid béo. Đem xà phòng hóa các este của lutein thì nhận được lutein với hiệu suất từ 1 : 1 đến 1 : 2 tùy thuộc vào số lượng các acid béo. Như đã nói ở trên, zeaxanthin là đồng phân vị trí của lutein do vị trí khác nhau của dây nối đôi ở một vòng 6 cạnh.

Năm 1947, Karen và các cộng sự đã chiết được lutein từ cánh hoa cúc vạn thọ *Tagetes erecta* và chuyển thành zeaxanthin bằng natri alcoholat. Lutein ở dưới dạng các tinh thể màu đỏ cam có ánh kim loại, nóng chảy ở  $190^\circ\text{C}$ . Lutein dipalmitrat kết tinh hình kim, màu đỏ, còn có tên là helenien, adaptinol. Lutein hấp thụ ánh sáng xanh, còn có khả năng hấp thụ ánh sáng vàng và ánh sáng đỏ cam. Lutein còn được cho vào thức ăn nuôi gà để ruột trứng gà có màu đậm hơn

và da gà có màu vàng. Trong y học, lutein được dùng làm thuốc, thực phẩm chức năng và còn được dùng làm mỹ phẩm.

Trong cơ thể người, lutein tập trung ở điểm vàng của mắt, ở một số vũng mạc và là một chất thiết yếu cho khả năng nhìn của mắt. Người ta cho rằng, lutein bảo vệ mắt trước các tác hại stress, oxy hóa và năng lượng photon cao của ánh sáng xanh. Lutein có tác dụng phòng và hỗ trợ điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng ở người cao tuổi. Đã xác định nguyên nhân gây ra bệnh thoái hóa điểm vàng là do hàm lượng lutein ở mắt bị giảm sút vì tuổi cao và có thể dẫn tới mù lòa. Theo thống kê ở Mỹ có 10% người độ tuổi 66 – 74 bị bệnh thoái hóa điểm vàng và 30% người có tuổi từ 75 – 85 bị bệnh này.

Nguyên nhân của căn bệnh này là con người được cung cấp đủ lutein từ thức ăn như rau, quả. Còn người già do giảm khả năng hấp thụ thức ăn nên dẫn tới hàm lượng lutein ở mắt bị giảm hụt.

Từ năm 1996, lutein được dùng làm thực phẩm chức năng để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng ở mắt. Lượng sử dụng lutein hàng ngày từ 2 – 10mg.

Về hoạt tính của lutein tự do và lutein este thì có ý kiến cho rằng, lutein este có độ hấp thụ kém hơn lutein tự do (Alexandra A.R., 2004, Kemin Health). Trong công nghiệp, lutein được sản xuất từ cánh hoa cúc vạn thọ (*Tagetes erecta*). Ngoài ra, lutein còn có ở rau chân vịt, cải Brussel, súp lơ xanh,...

Tóm lại, lutein được dùng để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng ở mắt, phòng chống mù lòa. Ngoài ra, còn có tác dụng phòng và hỗ trợ điều trị bệnh quáng gà, phòng và chống lại tác hại của ánh sáng xanh. Với liều từ 2 – 10mg/ngày, lutein còn được dùng làm mỹ phẩm bảo vệ da và làm chất chống oxy hóa.

Giá trị thương mại hàng năm trên thế giới về lutein như sau:

- Thị trường Dược phẩm: 190 triệu USD.
- Thị trường Thực phẩm chức năng: 110 triệu USD.
- Thị trường thức ăn cho gà và các lĩnh vực khác: 175 triệu USD.

Cúc vạn thọ được trồng nhiều ở Tiền Giang, Đồng Tháp, Thành phố Hồ Chí Minh, Bình Thuận và Hà Nội để lấy hoa trang trí và cúng bái. Ở Việt Nam chưa có tài liệu nào đề cập tới lutein trong hoa

cúc vạn thọ. Từ năm 2003, Viện Khoa học – Công nghệ mới, Bộ Quốc phòng đã bắt đầu nghiên cứu chiết xuất lutein từ hoa vúc vạn thọ trồng ở thành phố Hồ Chí Minh, thành phố Phan Thiết, Tiền Giang và Hà Nội.

Thiếu tướng Phạm Sơn Dương đã chủ trì đề tài cấp Viện KH-CN Quân sự, Bộ Quốc phòng về nghiên cứu chiết xuất lutein từ hoa cúc vạn thọ và điều chế thực phẩm chức năng Ocpola chứa 3mg lutein/viên. Ocpola đã được Bộ Y tế cho phép sản xuất. Giấy chứng nhận tiêu chuẩn sản phẩm số 559/2007/YT-CNTC do Phó Cục trưởng Cục An toàn Vệ sinh Thực phẩm Hoàng Thùy Tiến ký ngày 24/01/2007. Đề tài nghiên cứu về Ocpola đã được nghiệm thu và hoàn thành năm 2008.

Từ năm 2004, Khoa Thực phẩm, Trường Đại học Bách khoa Hà Nội và Khoa Sinh học, Đại học Khoa học Tự nhiên (Đại học Quốc Gia Hà Nội) cùng TS. Phan Quốc Kinh đã hướng dẫn hai sinh viên làm Luận văn tốt nghiệp kỹ sư về nghiên cứu chiết xuất lutein từ hoa cúc vạn thọ và một nghiên cứu sinh đã hoàn thành Luận án Tiến sĩ Sinh học về nghiên cứu các carotenoid từ cây cỏ Việt Nam, trong đó có hoa cúc vạn thọ.

Năm 2009, TS Phan Quốc Kinh, công ty Kinhphar đã nghiên cứu bào chế viên nang mềm Kinhphar Ocula có chứa lutein chiết xuất từ hoa cúc vạn thọ Việt Nam và piperin, alcaloid của hạt hồ tiêu, để làm tăng sự hấp thụ lutein vào cơ thể. Bộ Y tế cho phép công ty Kinhphar sản xuất viên nang mềm Kinhphar Ocula theo giấy chứng nhận tiêu chuẩn sản phẩm số 1476/2010/YT-CNTC.

Trên thị trường Việt Nam, Bộ Y tế đã cho phép Công ty CP Sản xuất và Thương mại Hồng Bàng sản xuất một số sản phẩm TPCN có chứa lutein nhập nội và cho phép lưu hành những sản phẩm này trên thị trường.

#### **2.7.4. Astaxanthin**

Astaxanthin là một carotenoid nhóm terpen xanthophyl với tên “lá vàng”.

Giống như nhiều carotenoid, nó có màu, tan trong lipid. Nó có trong các loài vi tảo, nấm men, cá, tôm, chim,...

Basil Weedon là người đầu tiên xác định cấu tạo hóa học của

astaxanthin. Astaxanthin là một carotenoid không có hoạt tính vitamin A trong cơ thể người. Như đã biết, liều vitamin A quá cao là độc cho cơ thể, còn astaxanthin có độc tính thấp. Nó có hoạt tính chống oxy hóa. Astaxanthin được dùng làm chất bổ sung dinh dưỡng cho người, gia cầm và chăn nuôi thủy sản. Trong công nghiệp sử dụng cả astaxanthin thiên nhiên và astaxanthin tổng hợp.

Astaxanthin thiên nhiên được lấy từ các loài tôm, cua, sò, hến ở biển như *Euphausia pacifica*, *Euphausia borealis*, Tôm *Pandalus borealis*, nấm men *Xanthophyllomyces dendrorhous* và vi tảo *Haematococcus pluvialis*. Vi tảo là nguồn nguyên liệu giàu astaxanthin nhất để sản xuất astaxanthin thiên nhiên, từ 1kg sinh khối khô vi tảo này có 40g astaxanthin.

Nguồn nguyên liệu quan trọng khác để chiết xuất astaxanthin là nấm men *Xanthophyllomyces dendrorhous* chứa 100% astaxanthin tự do. Astaxanthin tổng hợp từ các chất hóa dầu mỏ có giá 2.000 USD/kg, hàng năm cả thế giới dùng khoảng 200 triệu USD cho astaxanthin.

Do astaxanthin tổng hợp có lẫn chất đồng phân, nên người ta thích sử dụng astaxanthin thiên nhiên hơn. 1kg astaxanthin thiên nhiên có giá 7.000 USD.

Năm 1948, nhà khoa học George Wald (đạt giải Nobel) đã sử dụng astaxanthin làm phẩm màu thực phẩm và chất bổ sung dinh dưỡng cho gia cầm, tôm, cá và cho người.

Astaxanthin dùng cho người có tác dụng chống oxy hóa, tốt cho hệ thống tim mạch, miễn dịch, chống viêm và các bệnh thoái hóa thần kinh. Nó còn có tác dụng chống ung thư.

## CÂU HỎI ÔN TẬP CHƯƠNG 2

1. Tinh dầu bạc hà có chứa các monoterpenoid nào? Công thức hóa học và công dụng của chúng.
2. Monoterpenoid chính của cây thông là chất gì? Cấu tạo hóa học của chất đó.
3. Các hoạt chất chính của Cúc trữ sâu. Công dụng của chúng.
4. Cây ngũ long có chứa các chất terpenoid loại gì? Công dụng của chúng.

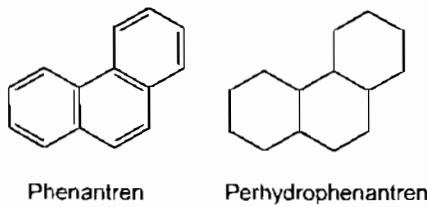
5. Parthenoid có trong cây nào? Công thức hóa học và công dụng của Parthenoid.
6. Công dụng của cúc La Mã và cúc Đức.
7. Artemisinin có trong cây nào? Các dẫn chất trị sốt rét của artemisinin.
8. Công thức hóa học và độc tính của hoạt chất độc cây bông.
9. Các thuốc trị ung thư từ cây thông đỏ. Cấu tạo hóa học của chúng.
10. Các hoạt chất và công dụng của lá ngân hạnh.
11. Các saponin của cam thảo có hoạt tính sinh học như thế nào? Cấu tạo hóa học của chúng.
12. Nhân sâm có chứa các saponin thuộc nhóm nào? Công dụng chính của nhân sâm.
13.  $\beta$ -caroten có trong cây cỏ nào? Công dụng của  $\beta$ -caroten.
14. Lutein có trong nguyên liệu nào? Cấu tạo hóa học và công dụng của lutein.

# 3 CÁC STEROID

---

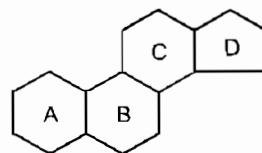
## GIỚI THIỆU CHUNG

Các chất steroid là một nhóm lớn các hợp chất có cấu tạo với khung cơ bản là cyclopentan perhydrophenantren, còn gọi là gonan.

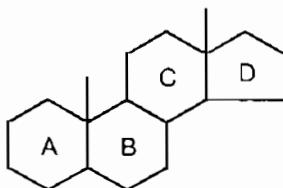


Phenanthren

Perhydrophenanthren

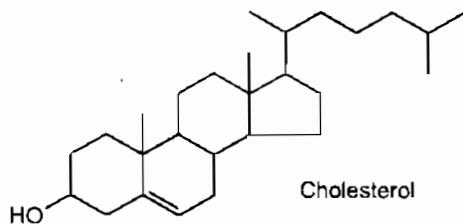
Cyclopentan perhydrophenanthren  
(Gonan)

Các chất steroid còn có thêm 2 nhóm  $-CH_3$  với cấu tạo như sau:

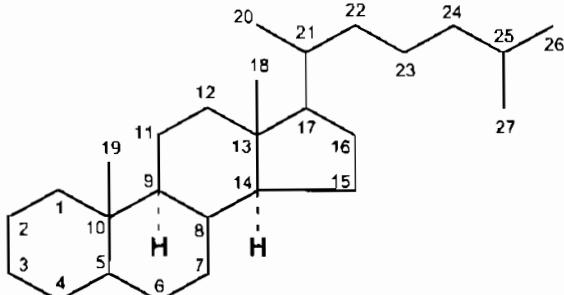


Cholesterol là chất steroid có nhiều trong các động vật, còn ở thực vật có các chất sitosterol, stigmasterol và campesterol.

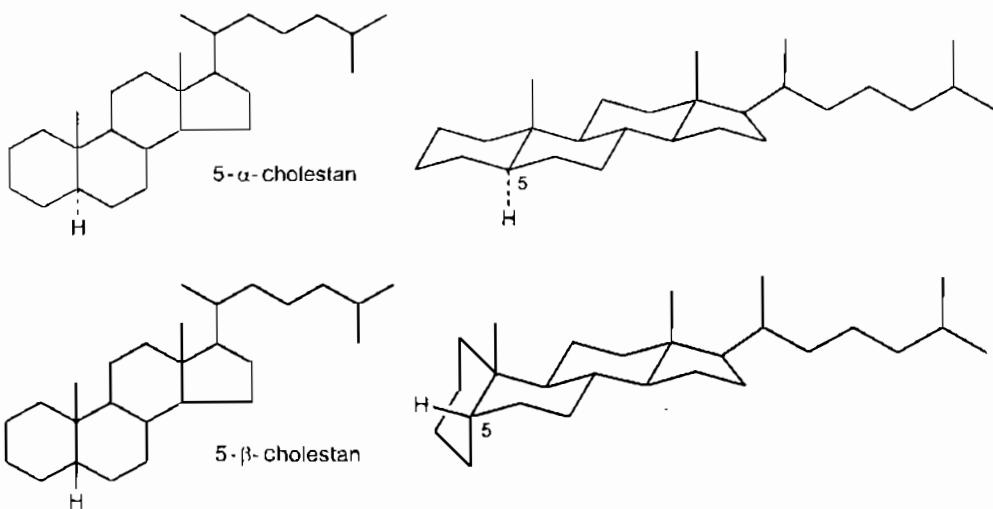
Trong cơ thể người, cholesterol được chuyển hóa để sinh tổng hợp các acid mêt, các hormon sinh dục, các hormon vỏ tuyến thượng thận. Cholesterol có công thức hóa học như sau:



Dựa vào cấu trúc hóa học của cholesterol, các nhà hóa học đã quy định các đánh số các cacbon trong phân tử steroid như sau:

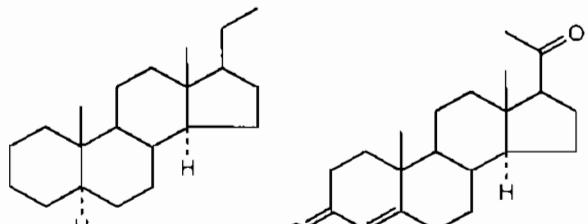


Khung cơ bản và cách đánh số các cacbon trong phân tử steroid: Tùy vào vị trí không gian của  $-H$  ở C<sub>5</sub>, ở hướng  $\alpha$  hay  $\beta$  mà chúng ta có các chất 5- $\alpha$ -cholestane và 5- $\beta$ -cholestane.



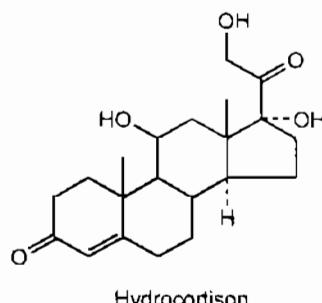
Có ba nhóm hormon steroid là dẫn chất 5- $\alpha$ -cholestane, đó là: 5- $\alpha$ -pregnan, 5- $\alpha$ -androstane, 5- $\alpha$ -estrane. Dẫn chất 5- $\alpha$ -pregnan gồm có: progesterone – nội tiết tố sinh dục nữ và hydrocortison – nội tiết tố của tuyến thượng thận. Dẫn chất 5- $\alpha$ -androstane có testosterone – nội

tiết tố sinh dục nam. Dẫn chất  $5\text{-}\alpha$ -estran có  $17\text{-}\beta$ -estradiol – nội tiết tố sinh dục nữ.

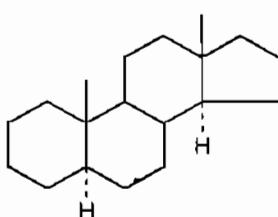


$5\text{-}\alpha$ -cholestane

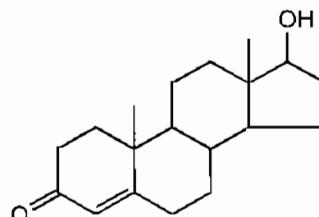
Progesteron



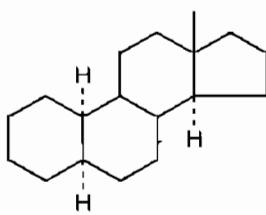
Hydrocortison



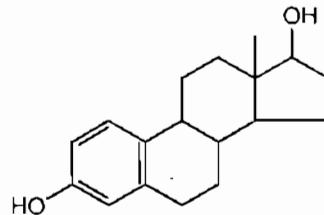
$5\text{-}\alpha$ -androstan



Teslosteron



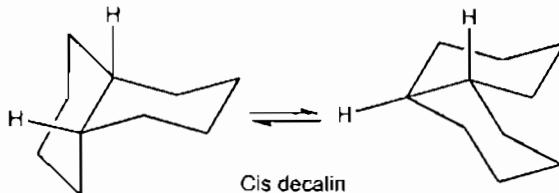
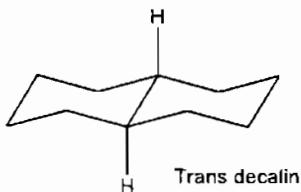
$5\text{-}\alpha$ -estran



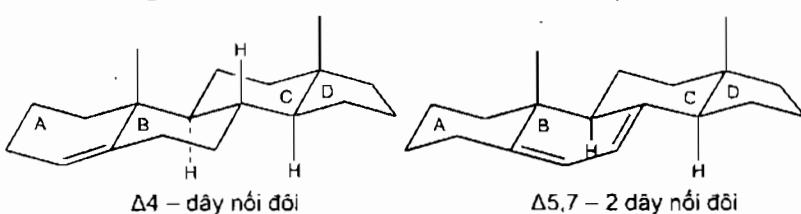
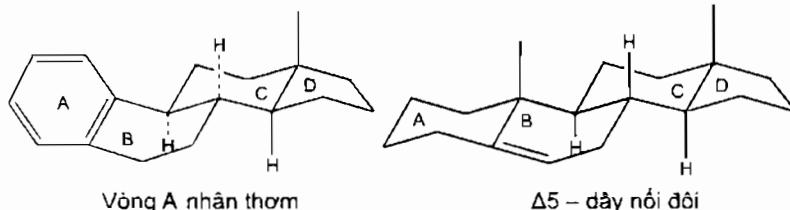
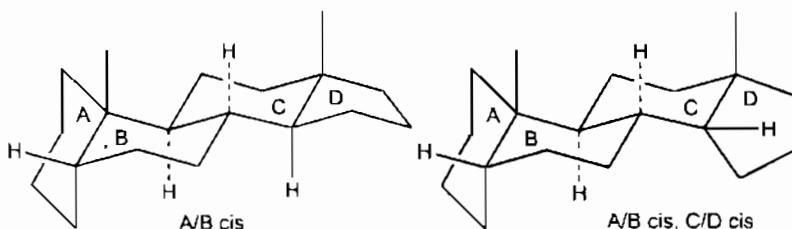
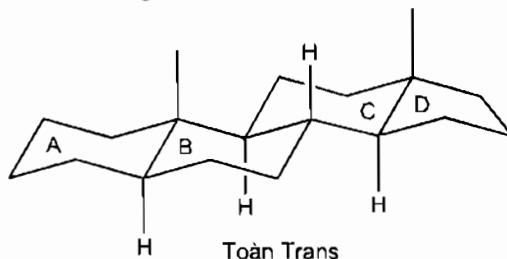
Estradiol

D. Barton, nhà hoá học đặt nền móng cho cấu hình không gian của các phần tử hoá hữu cơ nhận giải Nobel về chuyên ngành này đã xác định cấu hình không gian của các chất steroid như sau:

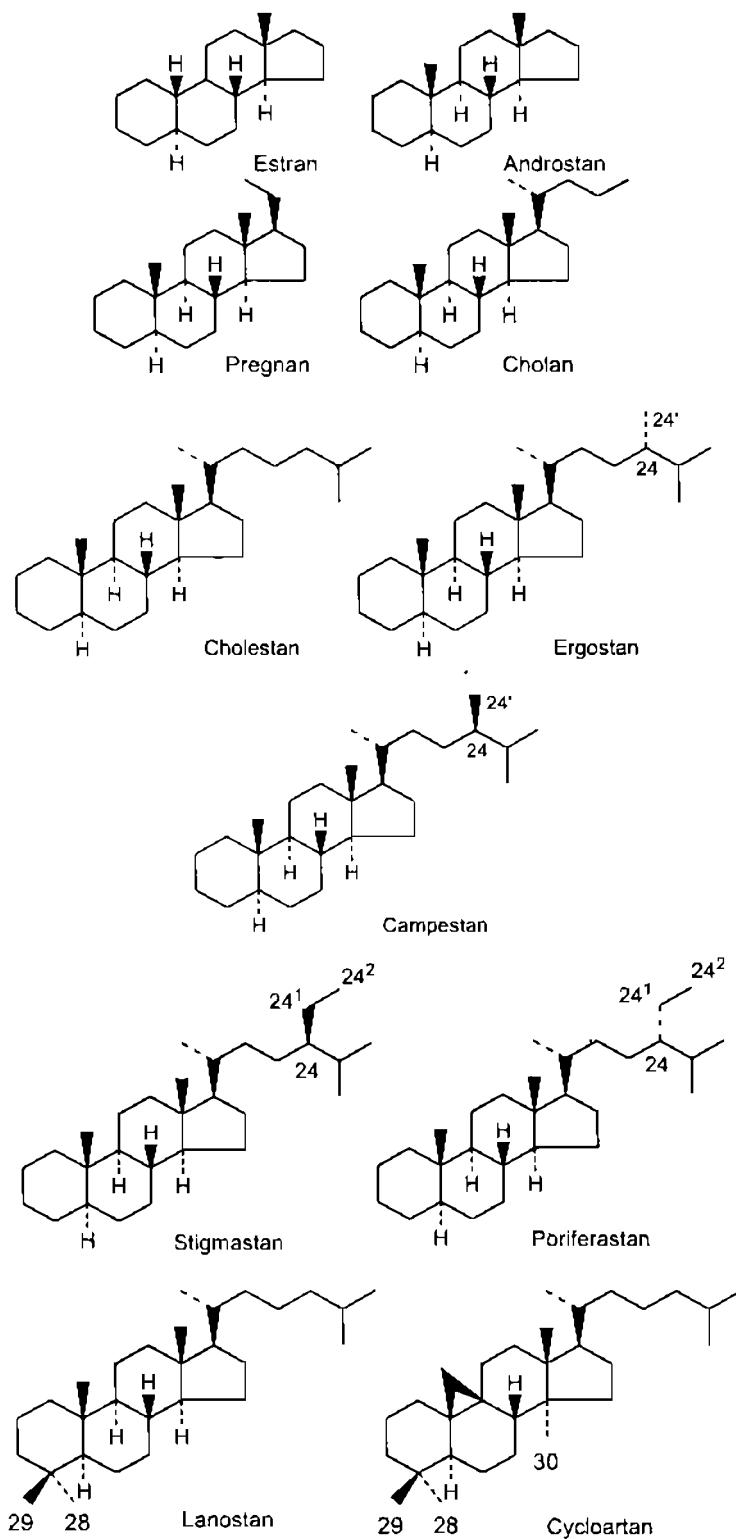
Trước hết là cấu hình của cấu hình hai vòng: trans decalin và cis decalin. Và sau đó là cấu hình 4 vòng trong phân tử các chất steroid.



Cấu hình steroid 4 vòng:



Trên các cơ sở đó đã thiết lập được các khung cơ bản của các nhóm, loại các chất steroid như sau:



## Phân loại các steroid:

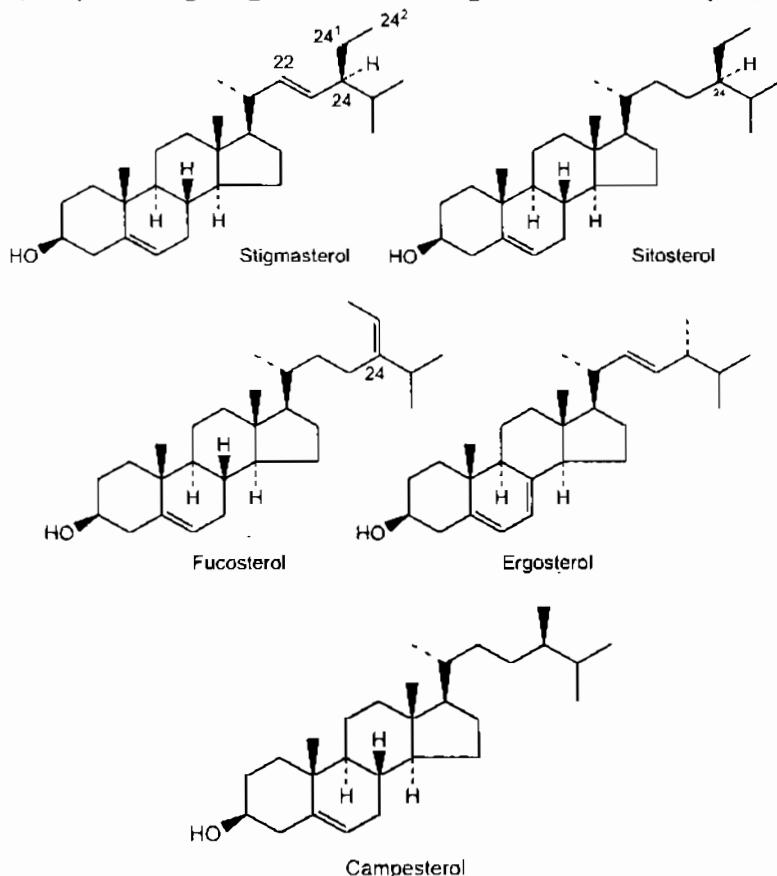
Các steroid bao gồm nhiều loại thuốc và thực phẩm chức năng quan trọng được dùng để phòng và điều trị các bệnh hiểm nghèo như thấp khớp, choáng, dị ứng, suy tim, các chất steroid còn dùng để điều trị các bệnh thiểu năng các tuyến sinh dục, điều trị vô sinh, ung thư và đặc biệt là các thuốc chống thụ thai giúp cho nhân loại hạn chế được khả năng sinh đẻ quá mức.

Các chất steroid được phân loại theo cấu tạo hóa học và một phần theo hoạt tính sinh học, bao gồm các nhóm sau:

### 3.1. CÁC STEROL

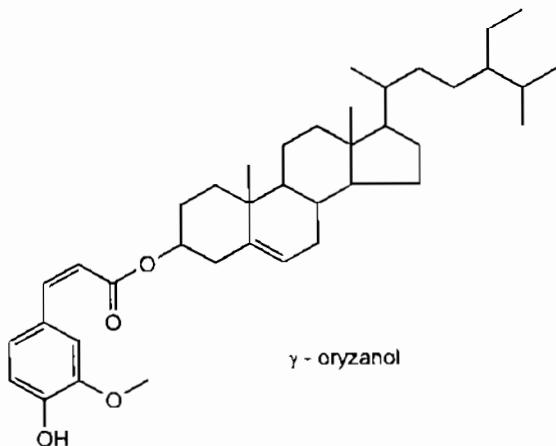
Gồm các steroid động vật như cholesterol được trình bày ở phần giới thiệu chung và các sterol thực vật.

Các sterol thực vật (Phytosterol) có nhiều trong các loại cây cỏ và nấm men như sitosterol có trong lúa mỳ, gạo, gỗ; stigmasterol có trong hạt đậu tương; ergosterol có trong nấm của lõa mạch, men bia.

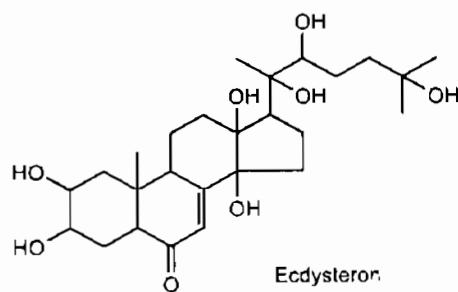


Trong công nghiệp Dược phẩm hiện nay, các sterol này được sản xuất từ phụ liệu công nghệ làm xà phòng từ dầu đậu tương và công nghệ sản xuất giấy từ gỗ.

Hỗn hợp sterol của đậu tương chủ yếu được dùng để làm nguyên liệu bán tổng hợp các hormon steroid, nhất là các thuốc chống thụ thai. Y học còn sử dụng hỗn hợp các sterol thực vật làm thuốc uống để phòng và điều trị xơ vữa động mạch (tranh chấp cholesterol trong cơ thể người) và điều trị bệnh như chu viêm. Trong cám gạo có chứa  $\gamma$ -oryzanol, đó là este của sitosterol với acid ferulic.  $\gamma$ -oryzanol có tác dụng chống oxy hóa, chống lão hóa. Nó còn có tác dụng điều trị các rối loạn hệ sinh dục nữ. Các chất này được sử dụng nhiều ở Nhật, Úc, Hàn Quốc.



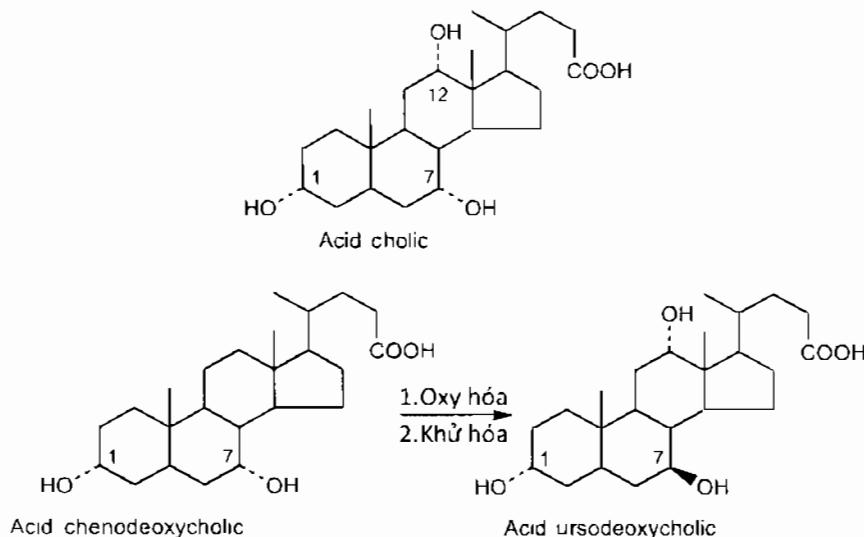
Ecdysteron là một chất có trong sâu bọ (như tằm) và trong một số loài thực vật. Trong thực vật, ecdysteron được sinh tổng hợp từ cholesterol. Hiện tại, ecdysteron được dùng để tăng sinh lực, tăng quá trình đồng hóa, tăng dưỡng và tăng thành tích thi đấu cho các vận động viên thể dục thể thao.



### 3.2. CÁC ACID MẬT

Túi mật chứa dịch mật là tác nhân giúp cho cơ thể hấp thụ các chất dinh dưỡng. Dịch mật có chứa nhiều acid mật có cấu tạo steroid như acid cholic trong mật gia cầm, acid ursodeoxycholic trong mật gấu, mật chuột và cá mật người.

Y học hiện đại dùng acid cholic để làm thuốc thông mật, lợi mật dùng cho những người viêm gan, rối loạn chuyển hóa acid mật, dùng acid chenodeoxycholic có trong mật gia cầm làm thuốc tan sỏi mật dưới dạng uống ngày 0,5 – 1g/ngày. Các nhà khoa học đã bán tổng hợp công nghiệp được acid ursodeoxycholic hoạt chất chính từ acid chenodeoxycholic. Acid ursodeoxycholic được dùng làm thuốc làm tan sỏi mật, trị viêm gan, xơ gan. Người lớn uống 0,2 – 0,4g/ngày.



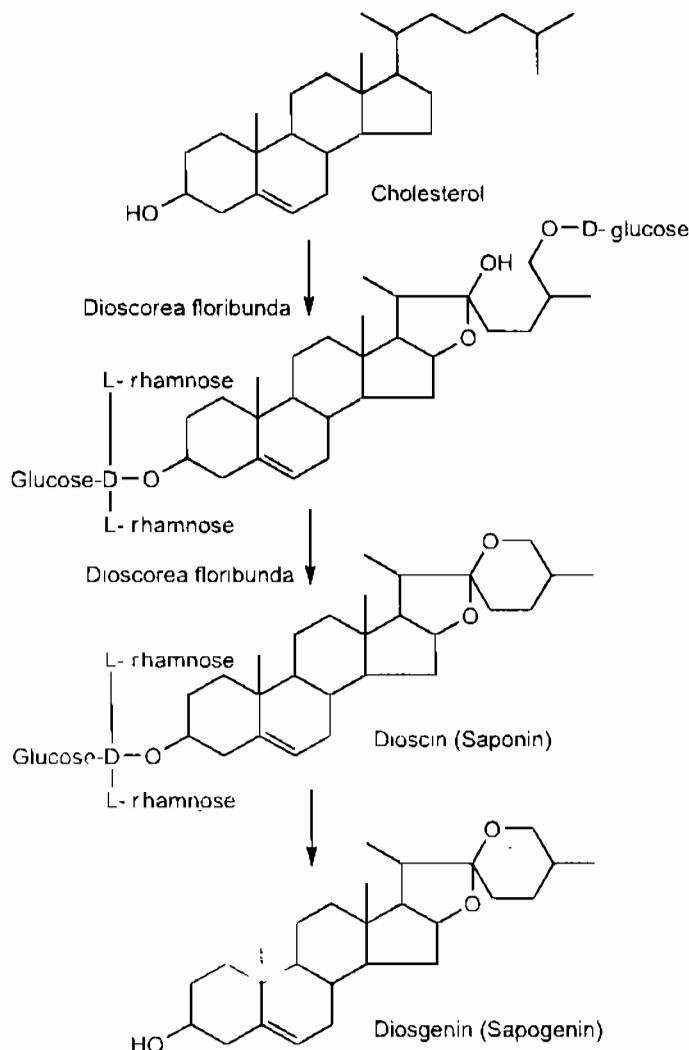
### 3.3. CÁC SAPONIN STEROID

Các saponin steroid có nhiều trong các cây Một lá mầm như các cây họ Củ nâu – Dioscoreaceae, Thùy tiên – Amaryllidaceae, Hành – Liliaceae, Râu hùm – Tacacea.

Trong thực vật, các saponin này ở dạng glycosid, chứa các aglycon steroid, gắn với các phân đường (glucose, galactose,...). Khi thủy phân bằng acid loãng hay bằng enzym thì sẽ nhận được các aglycon

steroid được gọi là các saponin steroid. Các saponin steroid thì tan trong nước và có khả năng tạo bọt.

Các sapogenin steroid thì không tan trong nước nhưng tan trong các dung môi hữu cơ và cồn cao độ. Dựa vào các tính chất này, người ta tiến hành chiết xuất các saponin steroid trong dược liệu. Trong thực vật các saponin steroid cũng được sinh tổng hợp từ cholesterol.



Diosgenin là nguyên liệu để bán tổng hợp các hormon steroid.

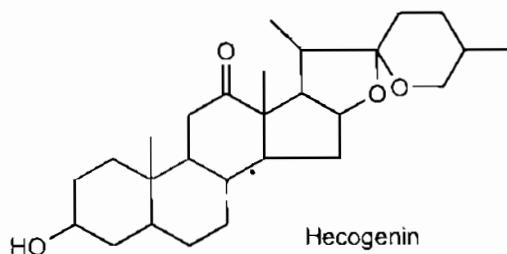
Nguồn nguyên liệu để sản xuất diosgenin trên thế giới gồm các cây sau:

- Mexico và Trung Mỹ: *Dioscorea mexicana*, *Dioscorea composite*.
- Trung Quốc: *Dioscorea collettii*, *Dioscorea pathaica*, *Dioscorea nipponica*.
- Guatemala: *Dioscorea floribunda*.
- Ấn Độ: *Dioscorea deltoidea*, *Dioscorea prazeri*, *Dioscorea speciosus*.
- Nhật: *Dioscorea tokoro*.

Hecogenin – là saponin steroid được dùng để bán tổng hợp các thuốc glucocorticoid thế hệ mới như  $\beta$ -methason lại được chiết xuất từ các cây sau:

- Dứa Mỹ: *Agave mexicana*.
- Nam Mỹ, Israel, Kenya, Trung Quốc: *Agave sisalana*.
- Mexico: *Agave rigida*.

Tỷ lệ hecogenin chỉ có 0,01% trong lá cây dứa Mỹ. Nhưng nó là sản phẩm của công nghệ sản xuất sợi từ lá cây này.



### 3.3.1. Chiết xuất diosgenin từ củ *Dioscorea* sp.

Việt Nam có nhiều cây có chứa diosgenin, như củ mài gừng, củ nầm gừng, râu hùm, mía dò, hồi đầu thảo,... và các cây di thực *Dioscorea deltoidea* và *D. composita* Mexico.

Đó là những nguyên liệu để chiết diosgenin. Nguyên liệu tươi (cu, rễ) cần rửa sạch, thái mỏng và sấy khô, sau đó xay thành bột.

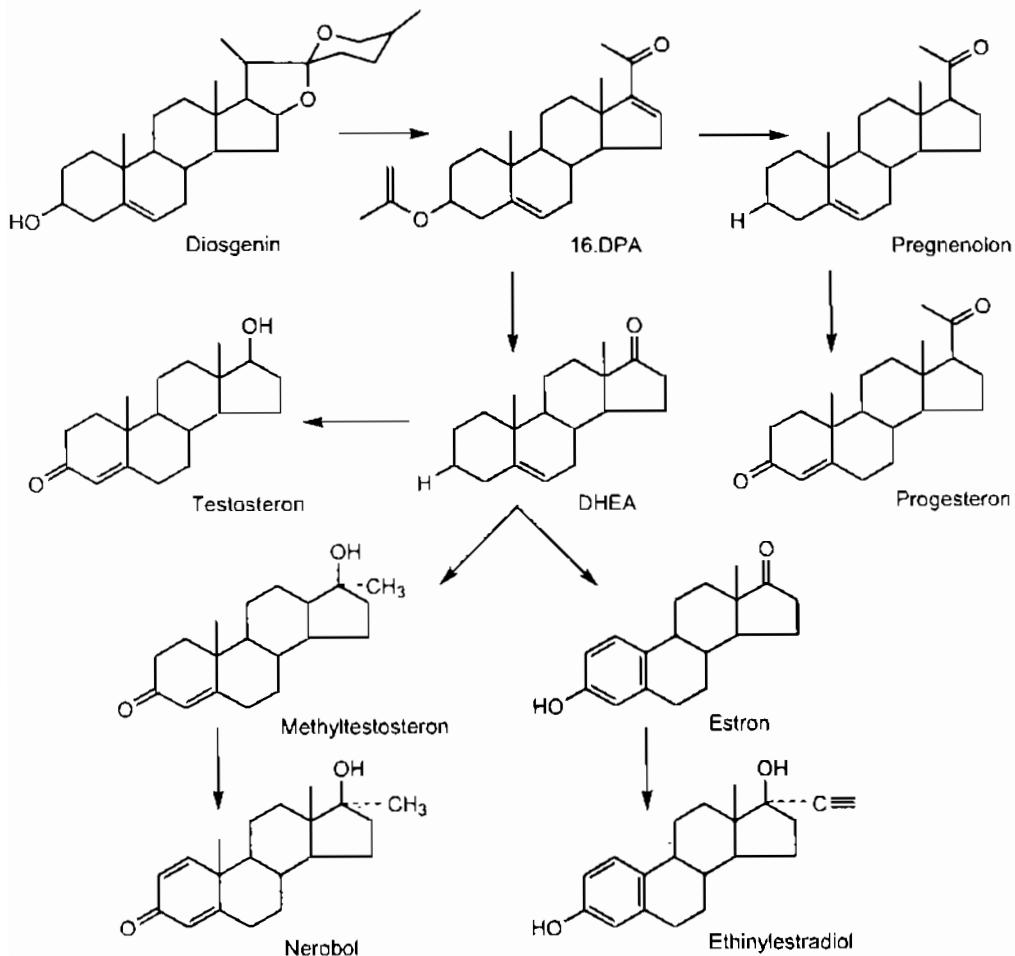
Chiết saponin bằng nước nóng hoặc cồn loãng. Sau đó bốc hơi dung môi thì được hỗn hợp saponin, thủy phân hỗn hợp này bằng

dung dịch acid sulfuric loãng thì nhận được sapogenin không tan trong nước, tan trong dung môi hữu cơ.

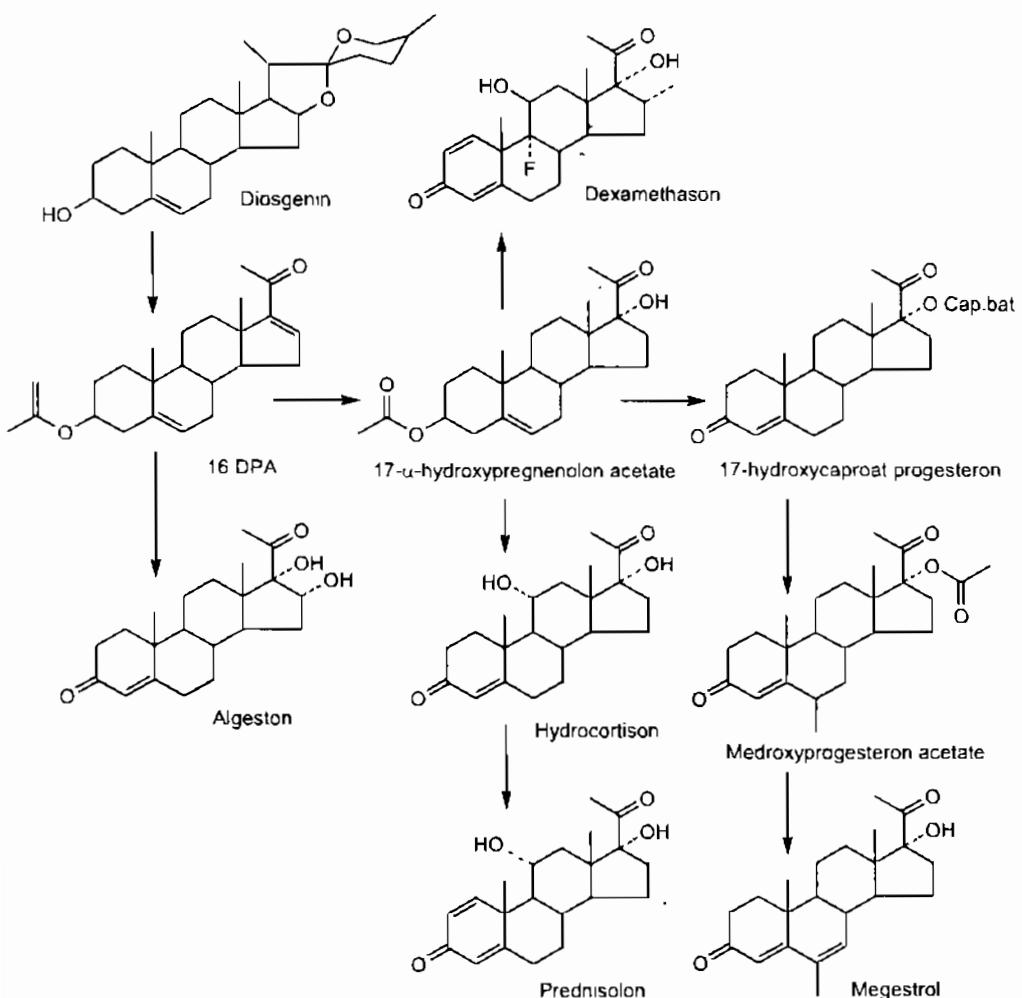
Lọc lấy diosgenin, tinh chế bằng cách hòa vào dung môi hữu cơ hay cồn cao độ, sau đó bốc hơi và cho sấy khô. Hàm lượng diosgenin có thể có từ 2 – 7% tính từ nguyên liệu khô.

Sau đây trình bày các thuốc steroid được bán tổng hợp từ diosgenin.

Sơ đồ bán tổng hợp các hormon steroid từ diosgenin:



Sơ đồ bán tổng hợp các thuốc chống thụ thai và các thuốc chống viêm, chống dị ứng từ diosgenin:

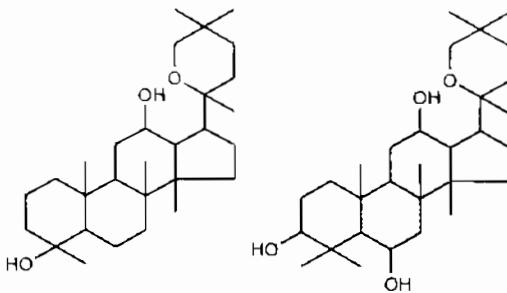


### 3.3.2. Các saponin steroid của nhân sâm

Nhân sâm Triều Tiên – *Panax ginseng* là vị thuốc bổ, tăng sinh lực, thích nghi sinh học tốt nhất trong y học cổ truyền Đông Á và Đông Nam Á. Đã có nhiều công trình nghiên cứu các hoạt chất của Nhân sâm, trong đó chủ yếu có:

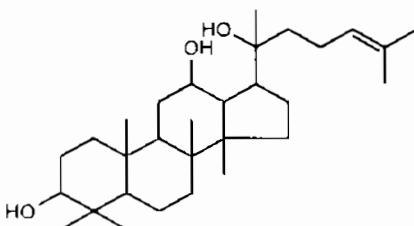
Các saponin triterpenoid (dẫn chất acid oleanolic) đã trình bày ở phần các chất terpenoid.

Một số các saponin steroid khi thủy phân thành các genin là panaxadiol, panaxatriol; 20-S-protopanaxadiol (genin của ginsenoid Rb<sub>2</sub>).



Panaxadiol

Panaxotriol



20-S-protopanaxadiol

Ngoài ra trong nhân sâm còn có các chất polysaccharid (các glycan) và các chất axetylenic. Các glycan của nhân sâm được gọi là Panaxan.

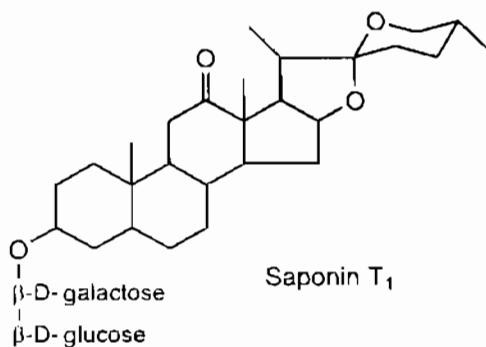
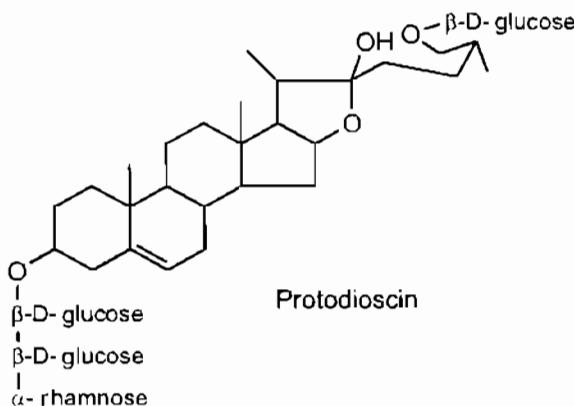
Cho đến nay, nhân sâm vẫn chủ yếu được dùng dưới dạng dược liệu hay các dạng cao chiết toàn phần mà thôi. Vì các saponin nhân sâm (kể cả loại triterpenoid và loại steroid) có hoạt tính sinh học cao nhưng lại có trong nhân sâm với một tỷ lệ khá nhỏ.

Ở Nhật, đã cho phép sử dụng các sản phẩm nuôi cây mô nhân sâm. Về cơ bản, các sản phẩm này có hoạt tính như nhân sâm nhưng người tiêu dùng vẫn thích sử dụng nhân sâm Triều Tiên nhiều hơn.

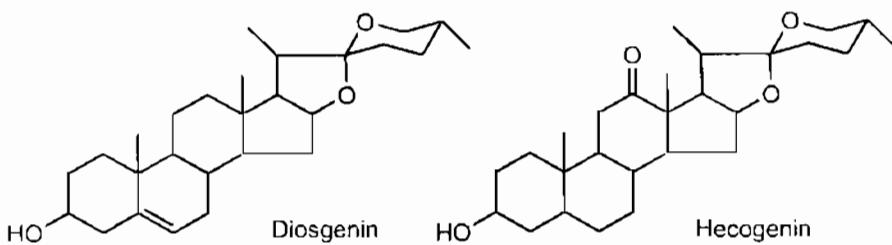
### **3.3.3. Các saponin steroid của cây Tật lê – *Tribulus terrestris L.***

Là dược liệu có tác dụng kích thích và tăng cường hoạt động tình dục cho cả hai giới: nam và nữ. Dược liệu này được sử dụng hàng ngàn năm nay ở Ấn Độ, Trung Cận đông, Trung Quốc và Việt Nam. Các nhà khoa học Bulgaria là những người đầu tiên chứng minh các saponin steroid của cây Tật lê có tác dụng làm tăng lượng testosterone trong cơ thể nam, estradiol trong cơ thể nữ và làm tăng các hormon LH và FSH trong cơ thể. Nếu như y học cổ truyền Trung Quốc chỉ dùng hạt Tật lê làm thuốc thì ở Bulgaria và ở miền Nam Trung Bộ Việt Nam lại dùng toàn phần trên mặt đất của cây.

Các saponin steroid của Tật lê gồm có các chất sau đây:



Và nhiều saponin khác chứa các sapogenin là diosgenin, hecogenin.



Các sản phẩm Tribestan, Tribiol, Power Men chứa cao Tật lê đã được sử dụng rộng rãi ở Âu Mỹ để làm thuốc chống lão hóa, tăng cường hoạt động tình dục, tăng cường sức khỏe và hoạt động cho các vận động viên. Phan Quốc Kinh và các cộng sự đã nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của cây Tật lê mọc hoang ở Nam Trung Bộ Việt Nam. Tác giả đã xác định cây Tật lê Việt Nam có các glycosid là dẫn chất của diosgenin, hecogenin, neohecogenin,... Đã

nghiên cứu sản xuất thuốc Tribelus chứa cao Tật lê để tăng sinh lực cho cả nam và nữ, và Kingphar Tribelus là thực phẩm chức năng chứa cao Tật lê và piperin và nhiều thực phẩm chức năng khác.

### **3.4. CÁC HORMON STEROID SINH DỤC**

#### **3.4.1. Các hormon steroid sinh dục nữ**

Các hormon này có 2 nhóm :

Các estrogen và progestogen. Các estrogen là các chất steroid có chứa 18 nguyên tử cacbon và có 4 vòng A, B, C, D trong đó vòng A là nhân thơm. Estrogen chính là estradiol, ngoài ra còn có estron, estriol, equilin, equilenin,...

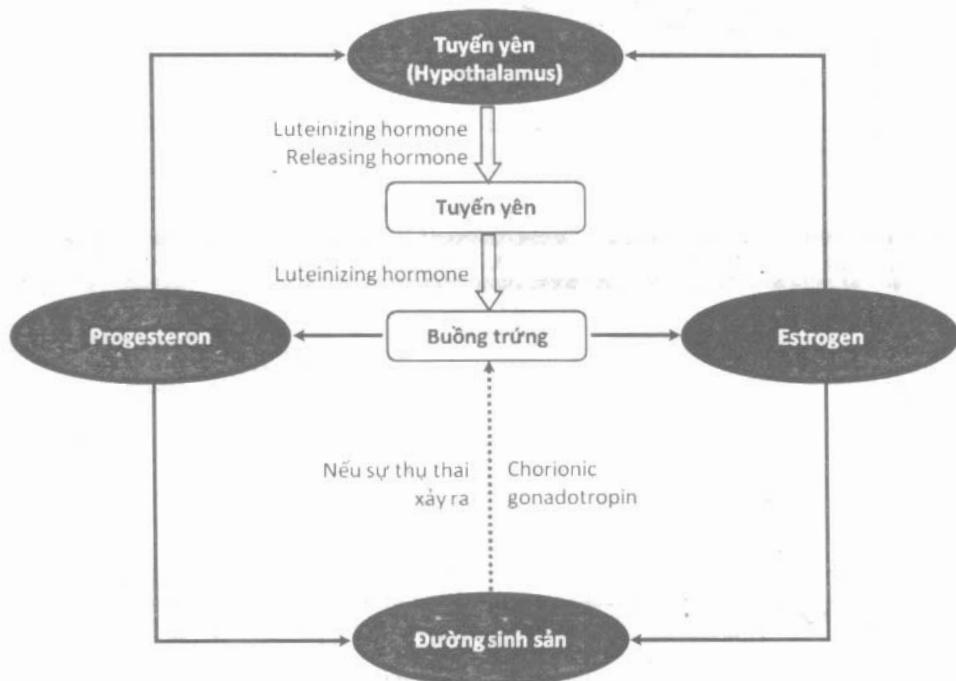
Các estrogen là những chất quyết định trong việc hình thành và phát triển các cơ quan sinh dục nữ, chu kỳ kinh nguyệt, sự phát triển của buồng trứng, tử cung, tuyến vú và các biểu hiện thứ cấp, các tố chức, mô sinh dục nữ giới và tạo dáng vẻ hấp dẫn 3 vòng cho phái đẹp, làm cho da dẻ mịn màng, mềm mại, giọng nói cao và nhẹ nhàng.

Progesteron là một progestogen thiên nhiên có 21 nguyên tử cacbon trong phân tử. Progesteron là chất quyết định cho chu kỳ kinh nguyệt cho quá trình sinh sản, tiết sữa, nuôi con bú và sự phát triển hài hòa cho cơ thể nữ giới, nếu thiếu progesteron thì cơ thể nữ không thể sinh con.

Chu kỳ kinh nguyệt ở nữ giới được hình thành ở tuổi dậy thì (12 – 16 tuổi), trong những ngày đầu, hàm lượng estradiol tăng đều trong cơ thể và đạt đến đỉnh cao nhất ở ngày thứ 14 của chu kỳ, đó là thời gian trứng chín và rụng vào vòi tử cung. Nếu gặp tinh trùng thì trứng sẽ thụ thai và phát triển thành thai nhi ở tử cung. Còn nếu không xảy ra quá trình thụ tinh thì hàm lượng estradiol sẽ giảm dần.

Hàm lượng progesteron cũng tăng cao ở ngày sau trứng rụng, nếu không xảy ra quá trình thụ thai thì hàm lượng progesteron sẽ giảm, còn nếu có sự thụ tinh thì hàm lượng progesteron vẫn duy trì ổn định ở mức độ cao, để bảo vệ sự phát triển của bào thai trong tử cung.

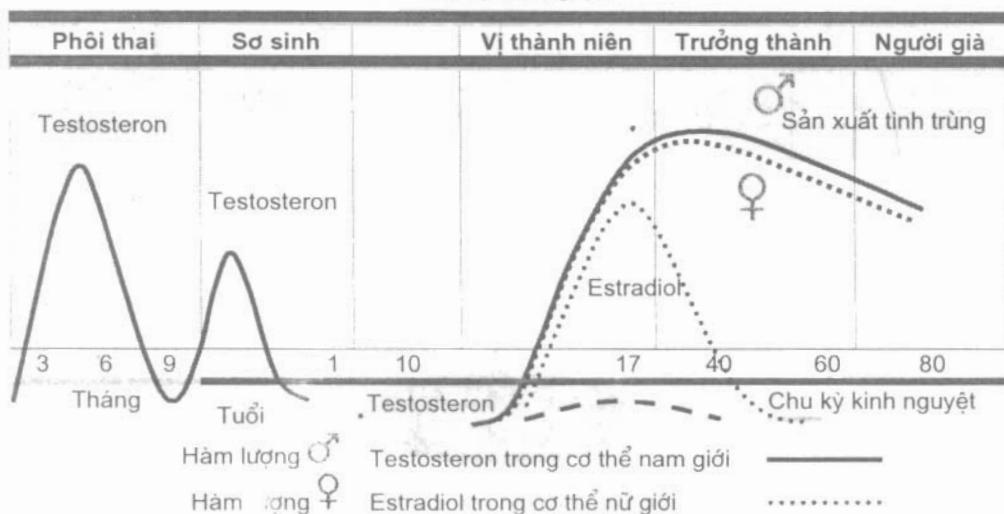
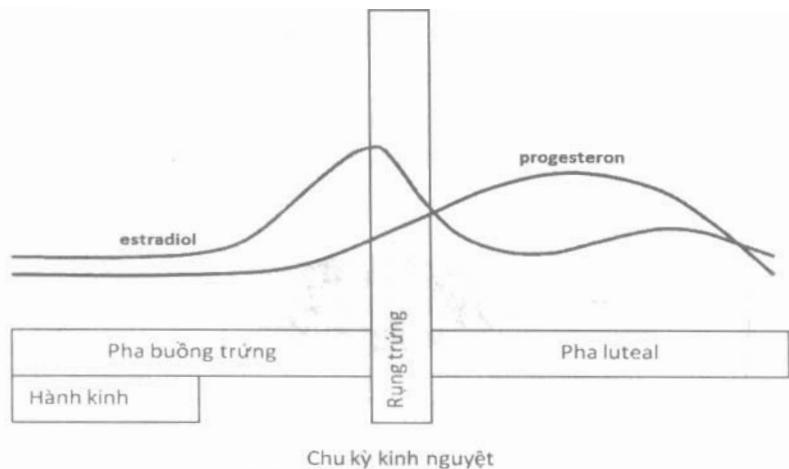
Các hình sau trình bày sự liên quan của tuyến yên và buồng trứng, đường sinh sản và chu kỳ kinh nguyệt với hàm lượng estradiol và progesterone trong chu kỳ và hàm lượng testosterone trong cuộc sống của nam giới, hàm lượng estradiol trong cuộc sống của nữ giới.



Sự liên quan của Hypothalamus, buồng trứng và đường sinh sản

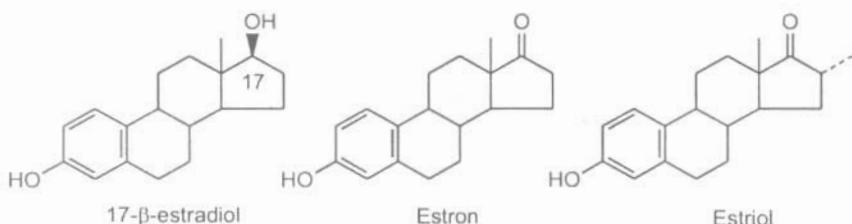


Vòng rụng trứng

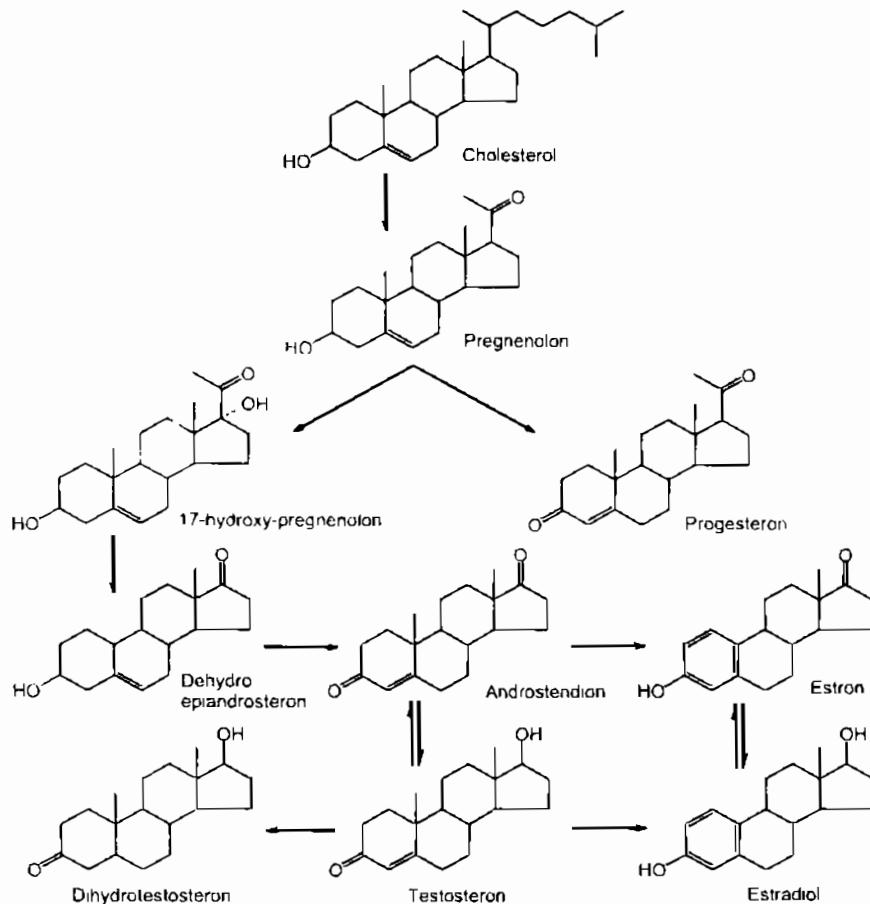


### 3.4.1.1. Các estrogen

Năm 1923, Allen và Doisy đã phát hiện cao của buồng trứng có hoạt tính gây động dục (estras). Nguồn giàu các chất estrogen là nước tiểu của phụ nữ có thai. Sau đó đã tách chiết được estron dưới dạng kết tinh. Tiếp theo đã tách chiết được 17- $\beta$ -estradiol và estriol.

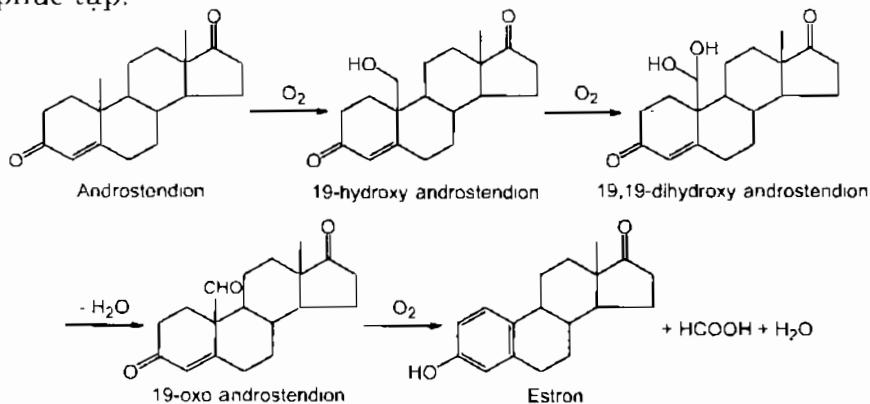


Trong cơ thể, các estrogen được sinh tổng hợp từ cholesterol:

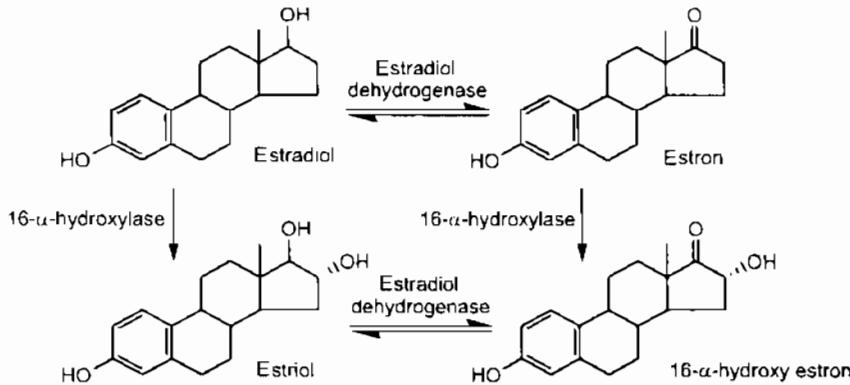


Sinh tổng hợp các hormon steroid sinh dục:

Quá trình nhân thmom hóa vòng A tạo thành estron từ androstendion rất phức tạp.



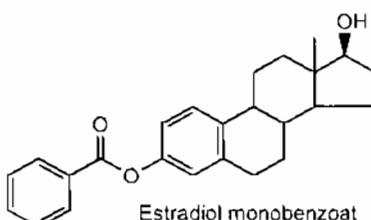
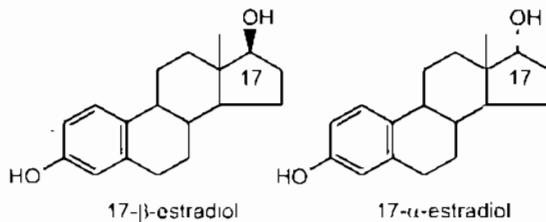
Nhờ tác động của các enzym mà estron chuyển hóa thành estradiol và ngược lại, cũng như quan hệ tạo thành estriol từ estradiol và estron:



### **Estradiol:**

Là estrogen có hoạt tính nhất trong cơ thể nữ giới, nó bị oxy hóa và chuyển hóa thành estron và estriol. Trong công nghiệp Dược, estradiol được sản xuất bằng hydrogen hóa estrol bằng natri borohydrua. Estradiol thiên nhiên là đồng phân  $17-\beta$ -OH. Estradiol tổng hợp có đồng phân  $17-\beta$ -OH được tách riêng khỏi  $17-\alpha$ -estradiol. Vì  $17-\alpha$ -estradiol chỉ có hoạt tính estrogen bằng 1/40 hoạt tính của  $17-\beta$ -estradiol.

Để bảo vệ và tăng tuổi thọ của thuốc, người ta thường dùng estradiol monobenzoat, là estradiol đã bị khóa nhóm -OH phenolic bằng acid benzoic, được dùng dưới dạng dung dịch 0,1% trong dầu để tiêm bắp. Liều tiêm 1–2ml/ngày. Công dụng như estron nhưng có hiệu lực cao hơn.

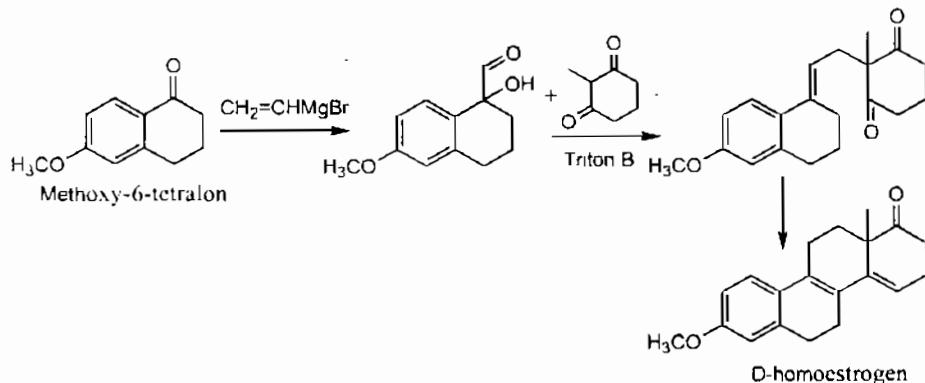


Do các estrogen tự nhiên ít bền vững nên chủ yếu phải dùng dưới dạng thuốc tiêm hòa tan trong dầu thực vật. Để khắc phục tình trạng đó, các nhà khoa học đã tổng hợp được ethinyl estradiol có hoạt tính rất cao và dùng được dưới dạng viên nén.

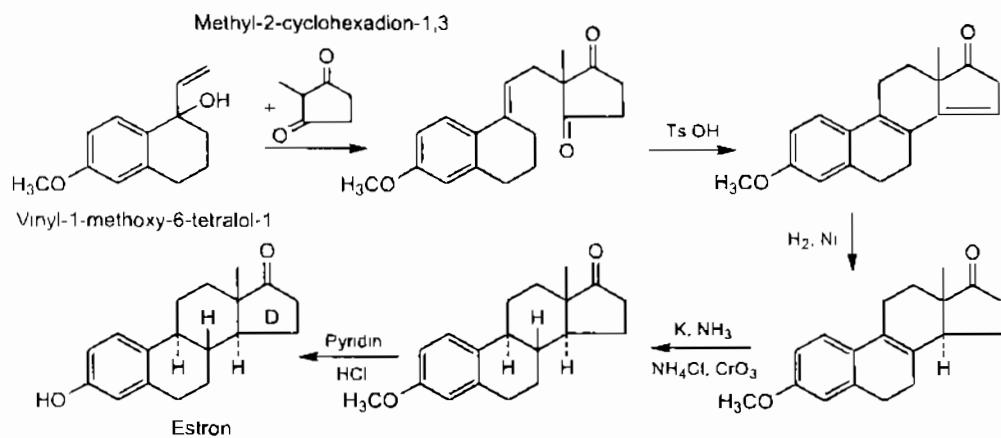
Estradiol là estrogen thiên nhiên có hoạt tính cao nhất và là estrogen chủ yếu ở tuổi sinh đẻ. Estradiol cùng với progesteron có liên quan mật thiết đến quá trình thai nghén. Estradiol chủ yếu được dùng để điều trị hội chứng tiền mãn kinh và mãn kinh như các triệu chứng bốc hỏa, ra mồ hôi quá nhiều, lo lắng, buồn phiền, teo dần đường sinh dục tiết niệu, điều trị chứng loãng xương. Thường dùng uống dưới dạng thuốc viên: 0,5mg, 1mg, 2mg, và các dạng kem bôi âm đạo, cao dán âm đạo. Dùng tiêm dưới dạng Estradiol monobenzoat tan trong dầu. Estron và estriol có tác dụng yếu hơn. Estriol được dùng dưới dạng thuốc viên 1mg. Premarin là hỗn hợp các estrogen thiên nhiên dưới dạng este, sản xuất từ nước tiểu của ngựa cái có thai là estrogen được sử dụng rộng rãi, chúng có tác dụng như estradiol nhưng yếu hơn nhiều lần được dùng dưới dạng thuốc viên để uống.

Viên chứa 0,625mg, cuối thế kỷ XX doanh thu hàng năm trên thị trường quốc tế của premarin lên đến 2 tỷ đôla, chủ yếu dùng trong biện pháp thay thế hormon cho phụ nữ cao tuổi.

Các nhà khoa học đã tổng hợp toàn phần được estron ở quy mô công nghiệp. Năm 1959, I.U. Torgov và các cộng sự đã tổng hợp toàn phần D-homoestrogen từ Vinyl-1-methoxy-6-tetralol-1 với methyl-2-cyclohexan-dion-1,3 với xúc tác là Triton B. Dẫn chất Vinyl được tổng hợp từ methoxy-6-tetralon.

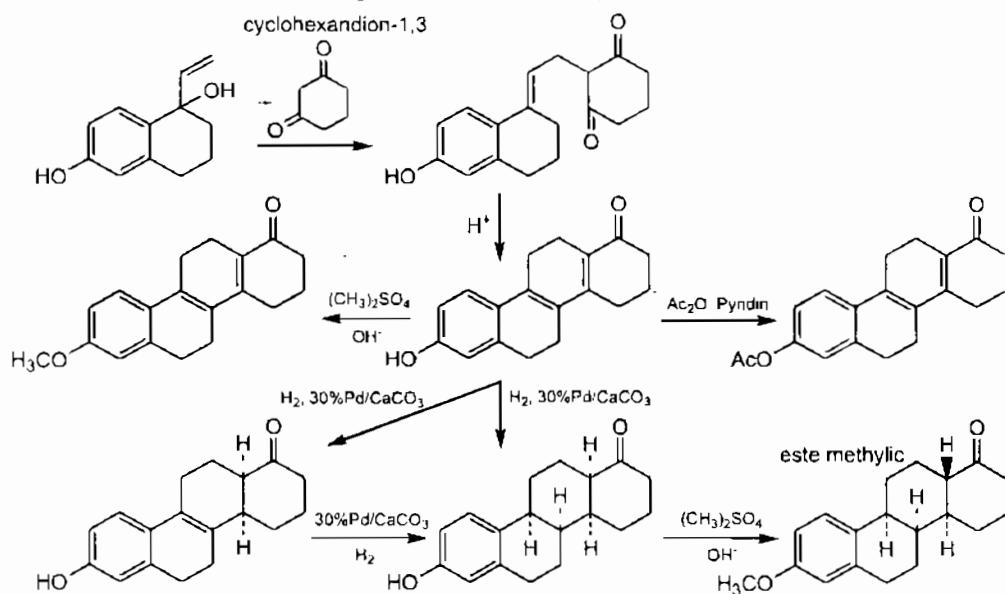


Dựa trên cơ sở phản ứng đó, I.U. Torgov và S.N. Ananchenco đã tổng hợp được toàn phần estron. Phương pháp này đã được ứng dụng vào công nghiệp tổng hợp estron ở Mỹ và Đức với sử dụng chất methyl-2-cyclohexan-dion-1,3 để tạo vòng D của estron.

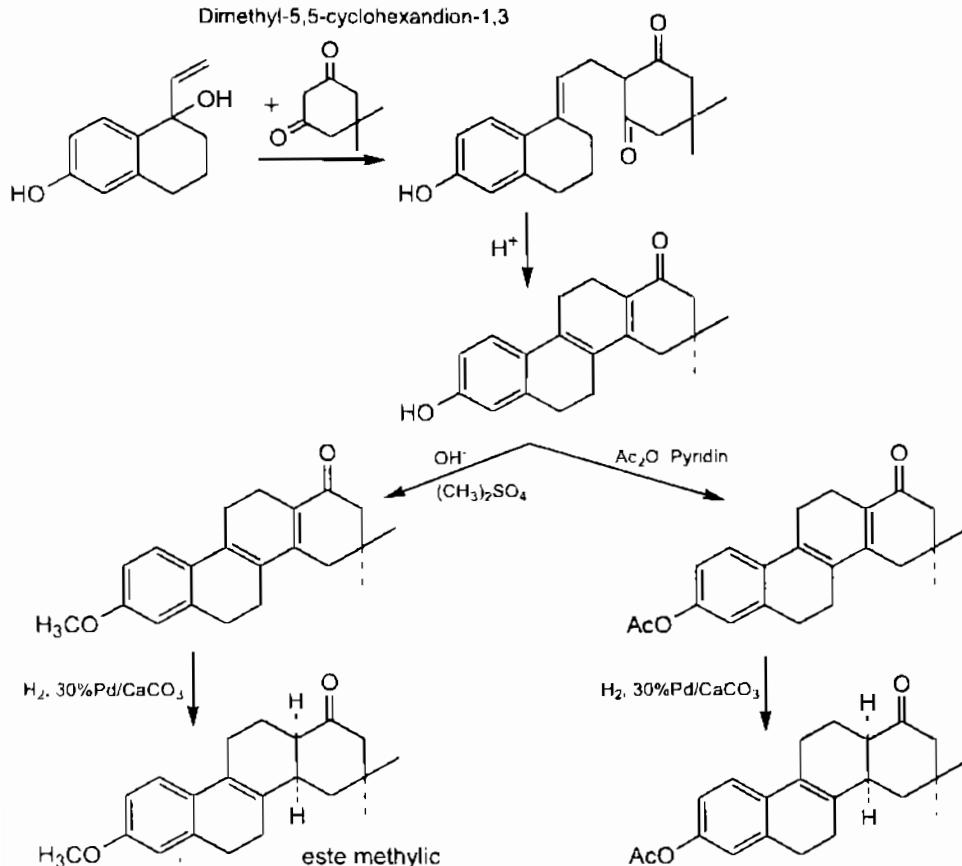


Năm 1965, Phan Quốc Kinh, I.U. Torgov và các cộng sự đã tổng hợp toàn phần một số chất D-homonorestrogen mới theo phương pháp mới với các chất tạo vòng D của estrogen là cyclohexandion-1,3 và dimethyl-5,5-cyclohexandion-1,3 tạo ra các este methylic là dẫn chất của D-homo-18-norestron có hoạt tính chống khói u.

Các dẫn chất đi từ cyclohexandion-1,3:



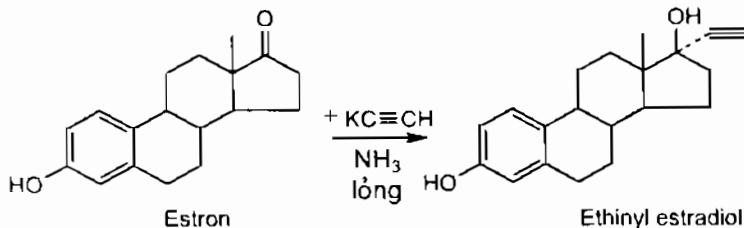
Các dẫn chất đi từ dimethyl-5,5-cyclohexandion-1,3.



**Ethinyl estradiol (E.E.):**

Là estrogen tổng hợp có hoạt tính cao nhất. Cho estron tác dụng với kali acetylua trong ammoniac lỏng thì nhận được ethinyl estradiol (E.E.).

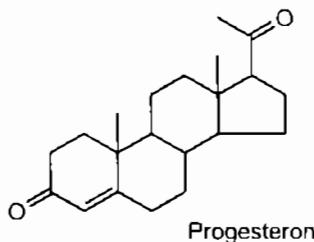
E.E. là estrogen tổng hợp toàn phần có hiệu lực rất mạnh được dùng với liều uống 0,03 – 0,1mg và được dùng rộng rãi làm thuốc chống thụ thai (kết hợp với các progestogen).



### 3.4.1.2. Các progestogen

Đại diện cho nhóm này là progesteron. Là một hormon steroid có chứa 21 nguyên tử cacbon, có vai trò quyết định trong các chu kỳ kinh nguyệt của nữ giới, trong thai nghén (phát triển thai nghén) và sinh sản của người và một số động vật khác.

Progesteron thuộc nhóm các hormon sinh dục nữ được gọi là các progestogen và nó là progestogen thiên nhiên chính có trong cơ thể người. Trong công nghiệp, progesteron được bán tổng hợp từ diosgenin, có trong một số loài củ mài *Dioscorea* sp. Willard Myron Allen ở Mỹ năm 1933 chiết xuất và đặt tên cho hormon này là progestational steroid keton. Còn phát hiện được progesteron trong cây *Juglans regia*. Progesteron còn có tác dụng bảo vệ não do có tác dụng chống viêm giống như tiền chất của nó là pregnenolon. Progesteron là hormon sinh dục nữ liên quan đến quá trình sinh sản và tiết sữa nuôi con bú. Trong cơ thể nữ, progesteron được sinh tổng hợp từ cholesterol và hàm lượng progesteron cao nhất ở tuổi 25 – 30, sau đó giảm dần theo tuổi tác.



Progesteron ở dưới dạng bột tinh thể trắng, không tan trong nước, tan trong dầu, cồn, ête, chlorofoc, nóng chảy ở 126 – 131°C. Dùng để bổ sung thay thế trong biện pháp bổ sung hormon cho phụ nữ cao tuổi. Dùng cho các bệnh nhân nữ thiếu năng vật thể vàng, rối loạn kinh nguyệt, chảy máu khi hành kinh và khi có thai, vô kinh, đau khi hành kinh, chảy máu dạ con, các cơ quan sinh dục kém phát triển, kém hoạt động, vô sinh.

Dùng để phòng sẩy thai, tiêm bắp dung dịch dầu 10–25mg/ngày, còn dùng điều trị ung thư nội mạc tử cung với liều cao, có thể dùng dạng viên để uống hay đặt ở âm đạo.

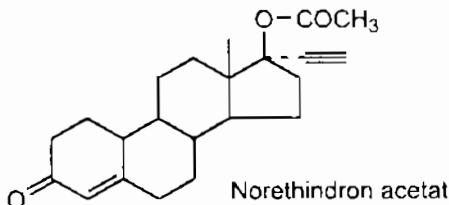
Ở Việt Nam, GS. Nguyễn Văn Đàn đã nghiên cứu sản xuất progesteron từ diosgenin dưới dạng thuốc tiêm.

## Các progestogen bán tổng hợp

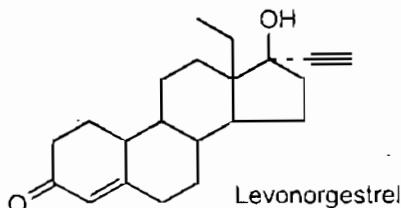
Các nhà khoa học đã bán tổng hợp và tổng hợp toàn phần được nhiều dẫn chất mới từ progesteron với các tiêu chí: tăng cao hiệu lực, rút nhó liều điều trị, tăng cao độ vững bền của thuốc, mở rộng phổ điều trị, tìm thuốc tránh thụ thai, chống thụ thai, gây sẩy thai, điều trị ung thư....

Đặc biệt đã phát sinh ra các thuốc tránh thụ thai dùng uống, dùng tiêm hay đặt vào âm đạo. Việc sản xuất và sử dụng rộng rãi các thuốc tránh thụ thai cho hàng trăm triệu phụ nữ ở tuổi sinh đẻ sử dụng để hạn chế dân số là một bước ngoặt lịch sử của y học, dược học.

Các progestogen được sử dụng nhiều nhất là norethindron acetat, được bán tổng hợp từ estron ở dưới dạng bột tinh thể màu trắng hay trắng ngà, không mùi, không tan trong nước, tan trong cồn, chlorofoc.



Norethindron acetat được dùng một mình để làm thuốc tránh thụ thai với liều 0,6mg/ngày hay phối hợp với levonorgestrel với liều norethindron acetat 0,1mg, levonorgestrel 0,003mg. Dạng kết hợp 1 viên/ngày, uống 21 ngày trong chu kỳ kinh nguyệt tính từ ngày thứ 5 của chu kỳ.



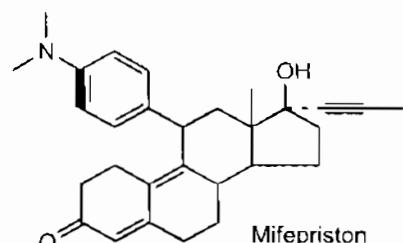
Levonorgestrel được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp toàn phần ở dưới dạng bột tinh thể trắng, không tan trong nước, tan trong methylen clorua. Là progesteron có hoạt tính mạnh nhất dùng phòng và điều trị thiếu progesteron. Dùng tránh thụ thai dạng viên kết hợp với ethinylestradiol. Dùng làm thuốc chống thụ thai khẩn cấp –

chồng làm tổ. Uống 0,75mg (trong vòng 72 giờ sau khi giao hợp) và sau 12 tiếng uống tiếp 0,75mg levonorgestrel.

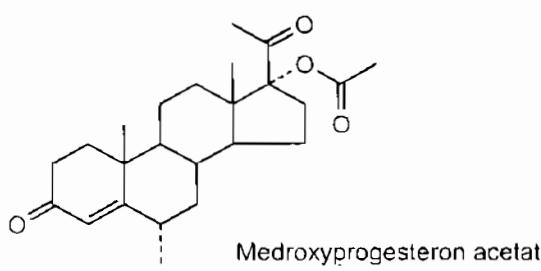
Trên thị trường còn có norgestrel raxemic có chứa tương đương lượng levonorgestrel và dextronorgestrel, do dextro-norgestrel không có hiệu lực nên phải dùng liều norgestrel raxemic gấp 2 lần liều levonorgestrel.

Đặc biệt mifepriston, một dẫn chất của nortestosterone có tác dụng gây sẩy thai cho phụ nữ mang thai trong 2 tháng đầu.

Uống liều 600mg mifepriston và sau đó 36 giờ tiêm 0,4mg misoprostol (một loại prostoglandin có tác dụng gây co bóp tử cung) thì sẽ xảy ra sẩy thai.



Đối với phụ nữ châu Á, châu Phi và châu Mỹ Latinh gặp khó khăn khi phải uống thuốc tránh thụ thai hàng ngày (dễ bỏ quên) thì sử dụng thuốc tiêm tránh thai medroxyprogesterone acetate. Chỉ cần tiêm 0,150g medroxyprogesterone acetate trong thời gian 3 tháng thì sẽ có tác dụng tránh thụ thai. Phương pháp này có lợi thế là phụ nữ không thể tự mình bỏ dở liệu pháp tránh thai (vì nếu uống thuốc hay đặt vòng thì có thể tự ngừng được).



Chất này còn dùng để điều trị chứng da kinh hoặc vô kinh thứ phát, bệnh lạc màng tử cung, ung thư vú, ung thư nội mạc tử cung. Còn dùng điều trị ung thư tuyến tiền liệt cho nam giới (0,5g/lần).

### 3.4.2. Các androgen

Testosterone là một hormon steroid thuộc nhóm androgen có trong động vật có vú, chim, bò sát,... Testosterone được sinh tổng hợp ở tinh hoàn nam giới và buồng trứng ở nữ giới và một lượng rất nhỏ ở tuyến thượng thận. Nó là hormon nam chính và là một chất steroid tăng trưởng.

Ở nam giới, testosterone đóng vai trò quan trọng trong việc hình

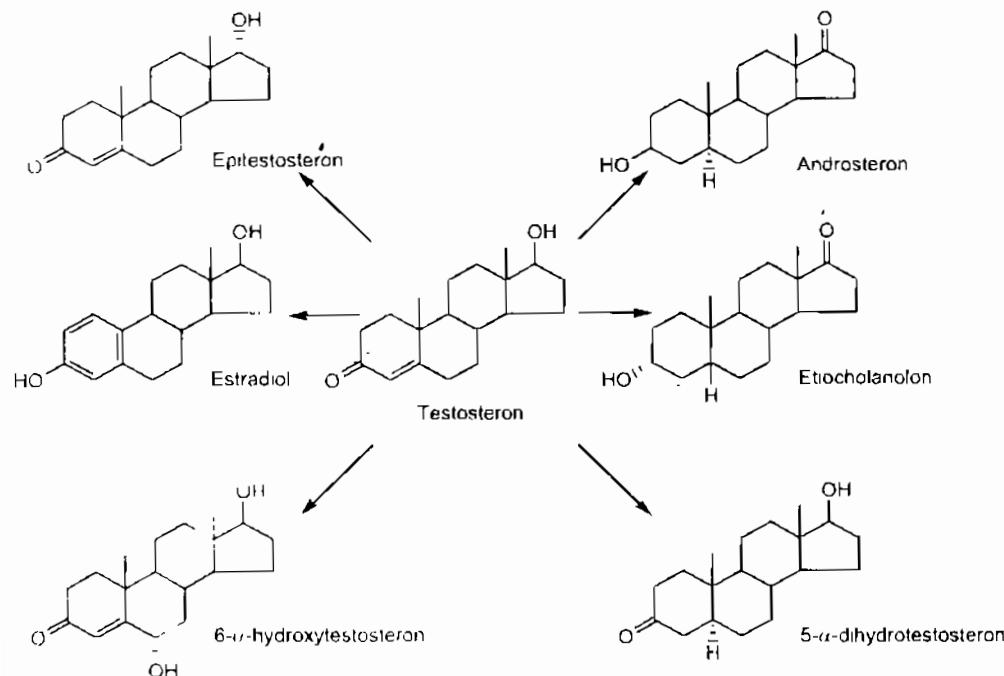
thành và phát triển các cơ quan sinh dục như tinh hoàn, tuyến tiền liệt và các biểu hiện thứ cấp sinh dục đặc trưng cho nam giới như phát triển cơ bắp, xương, mọc tóc, râu.

Hơn thế nữa, testosteron là một chất đảm bảo sức khỏe và cuộc sống khỏe mạnh vì có tác dụng phòng loãng xương. Trong cơ thể nam giới trưởng thành có hàm lượng testosteron 10 lần cao hơn trong cơ thể nữ giới trưởng thành. Nhìn chung các androgen làm tăng tổng hợp protein và phát triển các cơ bắp. Testosteron là một chất cần thiết cho cuộc sống và tăng trưởng.

Tác dụng tăng trưởng là phát triển các cơ bắp và độ rắn chắc của chúng, làm tăng độ chắc của xương, làm cho xương phát triển. Tác dụng androgen là phát triển các cơ quan sinh dục nam, đặc biệt là quy đầu và hình thành giọng nói nam, mọc lông, tóc, râu.

Laqueur E và các cộng sự đã chiết được testosteron từ tinh hoàn bò năm 1935. Butenand A và Ruzicka đã xác định được cấu tạo hóa học của testosteron và bán tổng hợp testosteron từ cholesterol và cả hai đã nhận được giải Nobel hóa học 1939.

#### Sinh chuyển hóa của testosteron trong cơ thể



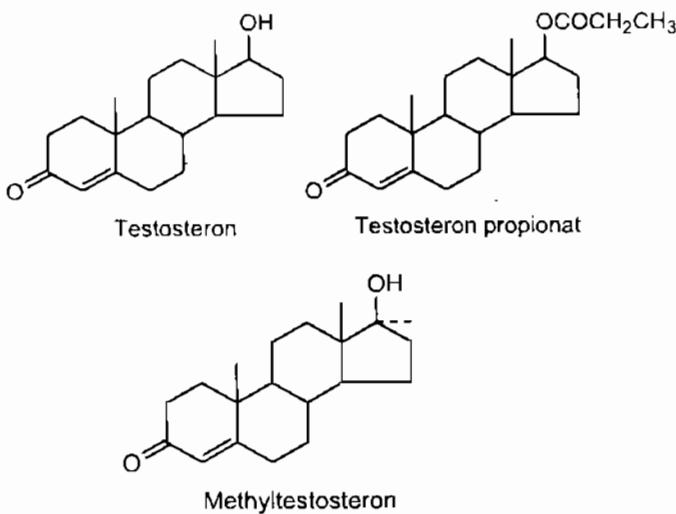
### 3.4.2.1. Testosteron

Được dùng điều trị suy giảm tuyến sinh dục nam do thiếu năng tuyến yên hay tinh hoàn hay do cắt bỏ 2 tinh hoàn.

Còn dùng để điều trị dậy thì muộn ở nam, chứng suy giảm hoạt động sinh dục nam, liệt dương, vô sinh, rối loạn cương dương, làm tăng khả năng lao động chân tay và lao động trí óc, chống lão hóa, chống thiếu máu không tái tạo, tăng khả năng đồng hóa, tăng dưỡng, chống lạnh cảm cho nữ giới, góp phần điều trị ung thư vú cho nữ giới. Dùng dưới dạng dung dịch trong dầu để tiêm dưới dạng testosteron propionat 25mg/ống. Dùng uống dưới dạng testosteron undecanonat 40mg/viên, methyl testosteron 5mg.

Testosteron có tác dụng androgen (hoạt tính sinh dục nam) mạnh và còn có tác dụng tăng dưỡng (anabolisant). Dùng cho nam giới cao tuổi thiếu androgen trong cơ thể, cho những người suy giảm chức phận sinh dục, thiếu năng sinh dục, rối loạn các chức năng sinh dục, liệt dương, vô sinh, rối loạn cương dương.

Còn dùng cho nữ giới để điều trị bệnh lãnh cảm tình dục, ung thư vú, dạ con, buồng trứng. Testosteron còn có tác dụng tăng dưỡng, làm tăng quá trình tổng hợp protein trong cơ thể, giữ nitơ, giảm bài tiết urê theo nước tiểu và kết quả là tăng cân, chắc cơ bắp. Chủ yếu dùng tiêm dưới dạng testosteron propionat tan trong dầu 5 – 10mg/ngày. Dùng uống dưới dạng testosteron undecanoat hay tethyl testosteron vì hai chất này vững bền trong đường tiêu hóa.

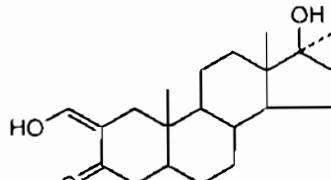


Ở Việt Nam, TS. Phan Quốc Kinh đã nghiên cứu sản xuất methyl testosterone dưới dạng viên meten từ diosgenin.

### 3.4.2.2. Các chất tăng trưởng

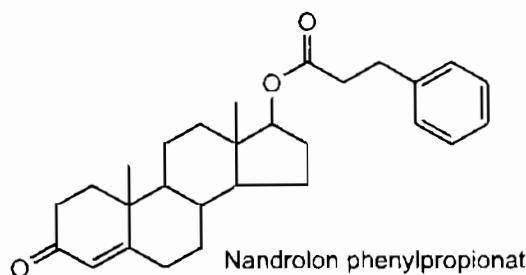
Testosteron có tác dụng tăng trưởng nhưng lại có hoạt tính androgen mạnh nên dùng không thích hợp cho phụ nữ hay cả nam giới có chức phận androgen bình thường vì sẽ làm tăng mọc râu, mọc lông, mọc tóc, nổi mụn trứng cá,...

Để khắc phục điều đó, các nhà khoa học đã cải tiến cấu tạo hóa học của testosteron để nhận được các chất có hoạt tính androgen tối thiểu và tăng hoạt tính anabolisant. Đó là oxymetholon và nandrolon phenylpropionat.



Oxymetholon

Oxymetholon có hoạt tính androgen yếu, hoạt tính tăng trưởng mạnh hơn testosteron 3 lần. Dùng cho bệnh nhân suy yếu sau chấn thương, sau phẫu thuật, bõng, nhiễm trùng nặng, thiếu máu, loãng xương.



Nandrolon phenylpropionat

Nandrolon phenylpropionat có hoạt tính tăng trưởng mạnh hơn testosteron 6 lần. Dùng cho bệnh nhân suy mòn, yếu ớt và dùng điều trị ung thư vú cho nữ giới.

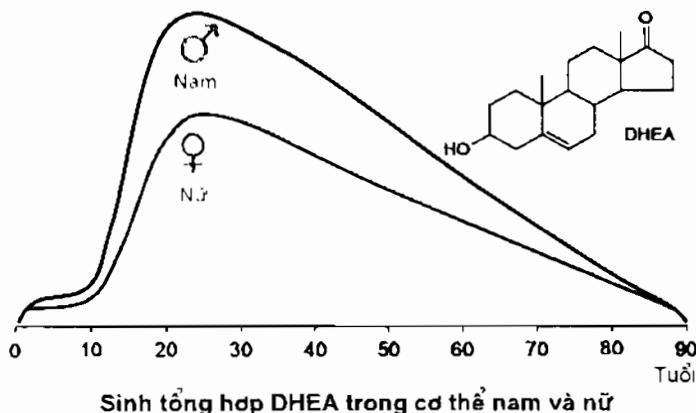
### 3.4.2.3. Các tiền hormon sinh dục

#### DHEA (Dehydroepiandrosteron):

DHEA là một tiền hormon steroid chủ yếu được tiết bởi các tuyến thượng thận và còn có ở các cơ quan sinh dục và não.

Trong cơ thể nam, DHEA chuyển hóa thành testosterone; trong cơ thể nữ nó chuyển hóa thành estron và estradiol. DHEA là một chất phụ trợ sigma-1 hoạt tính cao. Nó còn được gọi là một chất steroid thần kinh (neurosteroid).

Trong cơ thể, DHEA được sinh tổng hợp từ cholesterol. DHEA có hoạt tính đối kháng với cortisol. Nó có tác dụng chống trầm cảm và bảo vệ cơ thể trước tai hại của liều cao cortisol. DHEA làm tăng trí nhớ, làm tăng khối lượng cơ bắp.

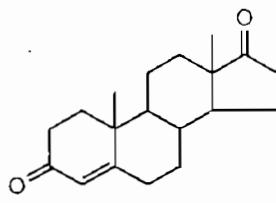


Sinh tổng hợp DHEA trong cơ thể nam và nữ

### *Androstendion:*

Androstendion là một tiền hormon steroid có 19 nguyên tử cacbon được sinh tổng hợp ở tuyến thượng thận và các tuyến sinh dục, đó là chất trung gian để sinh tổng hợp androgen-testosterone và các estrogen-estrone và estradiol.

Androstendion là tiền chất của các hormon sinh dục nam và nữ, một lượng nhỏ androstendion được tiết ra từ huyết tương và nó sẽ chuyển hóa thành testosterone và estrogen ở các mô ngoại biên.



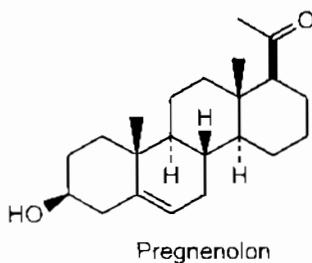
Androstendion

Androstendion được dùng làm chất bổ sung dinh dưỡng thường gọi là andro (hay andros). Ở Bắc Mỹ, dùng androstendion cho các vận động viên thể dục thể thao. Nó có tác dụng làm tăng hàm lượng

testosteron trong huyết tương sau 8 giờ, sau khi nam giới uống với liều 300mg/ngày, còn hàm lượng estradiol sẽ được tăng cao sau khi uống 100 – 300mg.

### Pregnenolon:

Pregnenolon là tiền hormon steroid, tiền chất của progesteron, các mineralocorticoid các glucocorticoid, các androgen và các estrogen. Pregnenolon là một chất đối kháng của GABA (acid  $\gamma$ -aminobutyric).



Phân tử có 4 vòng, 21 nguyên tử cacbon và có nhóm -OH có thể este hóa thành pregnenolon sulfat, chất này tan trong nước. Trong cơ thể, pregnenolon được sinh tổng hợp từ cholesterol.

Pregnenolon chuyển hóa trong cơ thể theo ba hướng sau:

- Pregnenolon chuyển hóa thành progesteron. Progesteron sẽ chuyển hóa thành  $17\alpha$ -hydroxy-progesteron và androstendion, tiền chất của testosterone và estron. Aldosterone và các corticosteroid cũng được sinh tổng hợp từ progesteron hay các dẫn chất của nó.
- Pregnenolon được chuyển hóa thành  $17\alpha$ -hydroxy pregnenolon, sau đó chuyển hóa thành DHEA, DHEA là tiền chất của androstendion.
- Pregnenolon có thể chuyển hóa thành androsta; chuyển hóa thành  $5,16\text{--dien--}3\beta\text{-ol}$  bằng 16-en synthetase.

Pregnenolon và dạng sulfat của nó, giống như DHEA và sulfat DHEA và progesteron thuộc nhóm neurosteroid (Steroid thần kinh), do vậy chúng có hàm lượng cao ở một vài vùng của não và cũng được sinh tổng hợp ở đó. Neurosteroid có tác dụng bảo vệ các chức phận của não làm tăng các chức phận ghi nhớ.

Pregnenolon được gọi là "bà nội" của các hormon steroid, có hoạt tính trong biện pháp thay thế hormon, điều trị thấp khớp và chống stress, làm chậm quá trình lão hóa, làm tăng chức phận của não.

tăng trí nhớ, chống mệt mỏi, tăng cường các khả năng hoạt động tinh dục. Pregnenolon được dùng uống một mình hay kết hợp với một số chất khác để chống lão hóa, gây ngủ, làm tăng các hoạt động của não. Liều hàng ngày là 25 – 600mg pregnenolon.

### 3.5. CÁC ADRENOCORTICOSTEROID

Tuyến thượng thận nằm trên 2 quả thận được chia làm 2 phần: phần lõi tiết các chất catecholamin, còn phần vỏ tiết các steroid, được gọi là các adrenocorticosteroid.

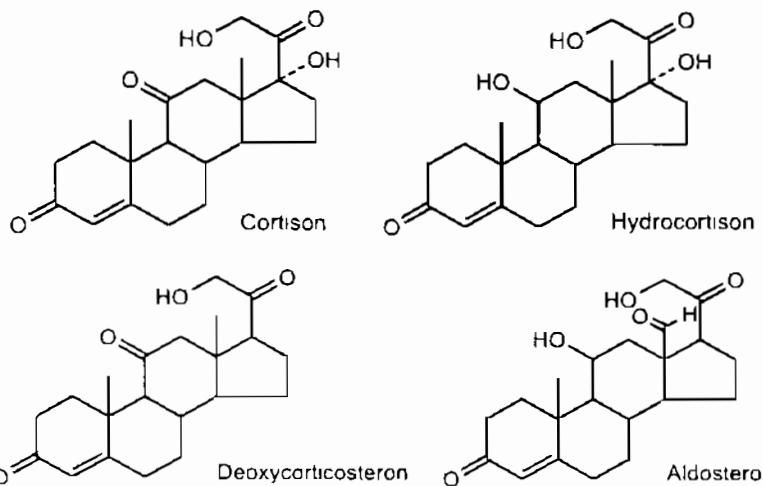
Các adrenocorticosteroid lại chia làm hai nhóm phụ thuộc vào tác dụng dược học và chuyển hóa sinh hóa học của chúng là: các glucocorticoid (hydrocortison), các mineralocorticoid (aldosteron).

Cơ thể thiếu các hormon này sẽ bị bệnh Addison, thể hiện sự mệt mỏi, thiếu máu, nôn mửa, huyết áp hạ, da xanh hiện các vết có màu, suy giảm hoạt động trí não. Trung bình cứ 100.000 dân thì có một người bị bệnh Addison (bình quân cho cả nam và nữ giới, cho các lứa tuổi).

Nếu loại bỏ các tuyến thượng thận trên cơ thể súc vật sẽ gây ra các hiệu quả rất nghiêm trọng: hàm lượng urê máu tăng, các cơ yếu (asthenia), giảm glycogen ở gan, giảm phản ứng bảo vệ với insulin; giảm phản ứng bảo vệ với chấn thương, như là quá lạnh, sốc cơ học, sốc hóa chất, rối loạn chuyển hóa muối, tăng loại ion kali, giảm thải  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  và nước. Súc vật nhỏ bị cắt bỏ tuyến thượng thận sẽ chết sau ít ngày sau khi phẫu thuật. Các nhà khoa học, đặc biệt là Rogoff và Stewart đã xác định tiêm cao tuyến thượng thận cho chó bị loại tuyến thượng thận thì chó vẫn sống.

Các nhà khoa học đã xác định được 47 hoạt chất có hoạt tính sinh học cao từ tuyến thượng thận như: hydrocortison, corticosteron, aldosteron, cortison, 11-desoxycorticosteron, 11-dehydrocorticosteron, 17 $\alpha$ -hydroxyl-11-desoxycorticosteron là những chất có hoạt tính cao nhất. Trong cơ thể, các chất này được sinh tổng hợp từ cholesterol.

Đại diện điển hình của nhóm glucocorticosteroid là cortison và hydrocortison. Đại diện cho nhóm mineralocorticosteroid là 11-deoxycorticosteron và aldosteron.

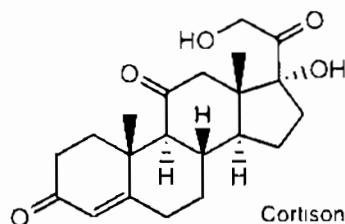


Các chất này chỉ có hàm lượng rất nhỏ trong các vỏ tuyến thượng thận, công nghiệp dược sản xuất các chất này bằng bán tổng hợp từ cholesterol, diosgenin.

### 3.5.1. Cortison

Lần đầu tiên nhà hóa học Mỹ Edward Calvin Kendall, làm việc tại bệnh viện Mayo đã chiết được cortison. Năm 1950, ông và Philip S. Henoh và Tadeus Reichstein đã được nhận giải Nobel về y học do phát hiện cấu tạo hóa học, chức phận của các hormon vỏ tuyến thượng thận.

Cortison lần đầu tiên được sản xuất vào năm 1949 bởi hãng Merok and Co từ các acid mêt.



Cortison và adrenalin là các hormon chính của cơ thể gây ra các stress. Nó có tác dụng chống viêm, chống choáng, chống dị ứng. Việc phát hiện cortison được xem như một bước ngoặt lịch sử y học vì đã điều trị được bệnh thấp khớp mà ở thời điểm 1949 chưa có thuốc nào có hiệu quả để điều trị bệnh này.

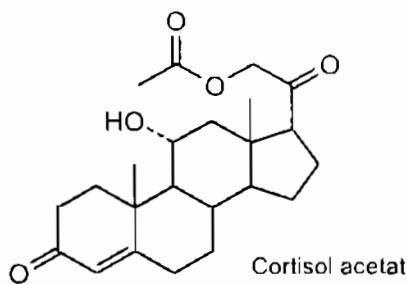
Nhưng qua thực tế lâm sàng, cortison thường được dùng dưới dạng acetat chỉ có tác dụng chữa triệu chứng, không có tác dụng làm mất cản nguyên của bệnh nên phải dùng lâu dài, còn nếu dùng lâu dài thì sẽ có nhiều biến chứng phụ như bị phù thũng, loét và thủng dạ dày,... nên hiện nay được sử dụng rất hạn chế.

Thường dùng cortisol acetat trong hỗn dịch để tiêm bắp. Tiêm 200 – 300mg/ngày.

### 3.5.2. Hydrocortison acetat (cortisol acetat)

Hydrocortison là hormon corticoid chính có trong cơ thể người và động vật, ngoài cortisol còn có cortison, chất này có hoạt tính sinh học yếu hơn cortisol.

Trong y học sử dụng cortisol dưới dạng acetat làm thuốc.



– Hydrocortison acetat ở dưới dạng bột kết tinh trắng, không tan trong nước, khó tan trong alcol. Hydrocortison acetat và các glucocorticosteroid khác có tác dụng:

- + Chống viêm.
- + Chống dị ứng.
- + Chống choáng.
- + Ức chế miễn dịch.

Chủ yếu được dùng để điều trị thấp khớp, viêm khớp, viêm gan, viêm thận, viêm tạng, các bệnh dị ứng hen suyễn, viêm da,... Còn dùng trong ghép các cơ quan nội tạng do có tác dụng ức chế miễn dịch.

– Qua sử dụng lâu dài, thì các glucocorticosteroid có các nhược điểm:

- + Chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng, không có tác dụng điều trị làm mất cản nguyên bệnh, nên phải dùng thuốc lâu dài, ngừng dùng thuốc thì bệnh lại tái diễn, có khi còn nặng hơn.

+ Do có tác dụng giữ ion  $\text{Na}^+$  và nước nên gây phù. Do làm tăng tiết pepsin và trypsin nên có thể gây chảy máu hay thủng dạ dày. Vì vậy nên sử dụng phải theo chỉ dẫn của thầy thuốc.

– Cách dùng:

+ Dùng uống có các viên nén 5, 10, 20mg.

+ Dùng tiêm hỗn dịch 1 lọ 5ml hydrocortison acetat.

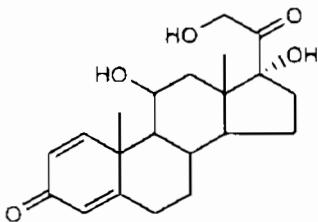
+ Dùng điều trị thiểu năng thượng thận (bệnh Addison) hoặc sau khi cắt bỏ thượng thận. Ngày uống 30mg chia làm 2 lần.

– Điều trị:

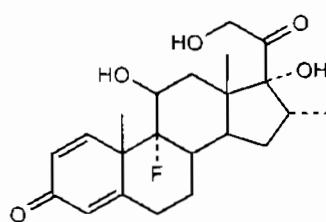
+ Điều trị dị ứng nặng, hen ác tính, choáng thì dùng thuốc tiêm 100 – 500mg/ngày.

+ Để điều trị viêm khớp, thấp khớp thì có thể tiêm vào khớp 5 – 50mg/lần. Dùng ngoài dưới dạng kem để chống viêm.

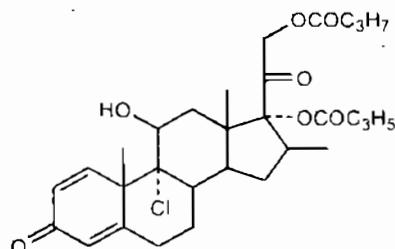
Để hạn chế bớt các tác dụng phụ bất lợi và làm tăng hoạt tính của thuốc, các nhà khoa học đã bán tổng hợp được các glucocorteroid mới. được sử dụng rộng rãi trong y học như prednisolon – thế hệ 2; dexamethason,  $\beta$ -methason – thế hệ 3. Và thuốc đặc trị bệnh hen suyễn Beclomethason dipropionat.



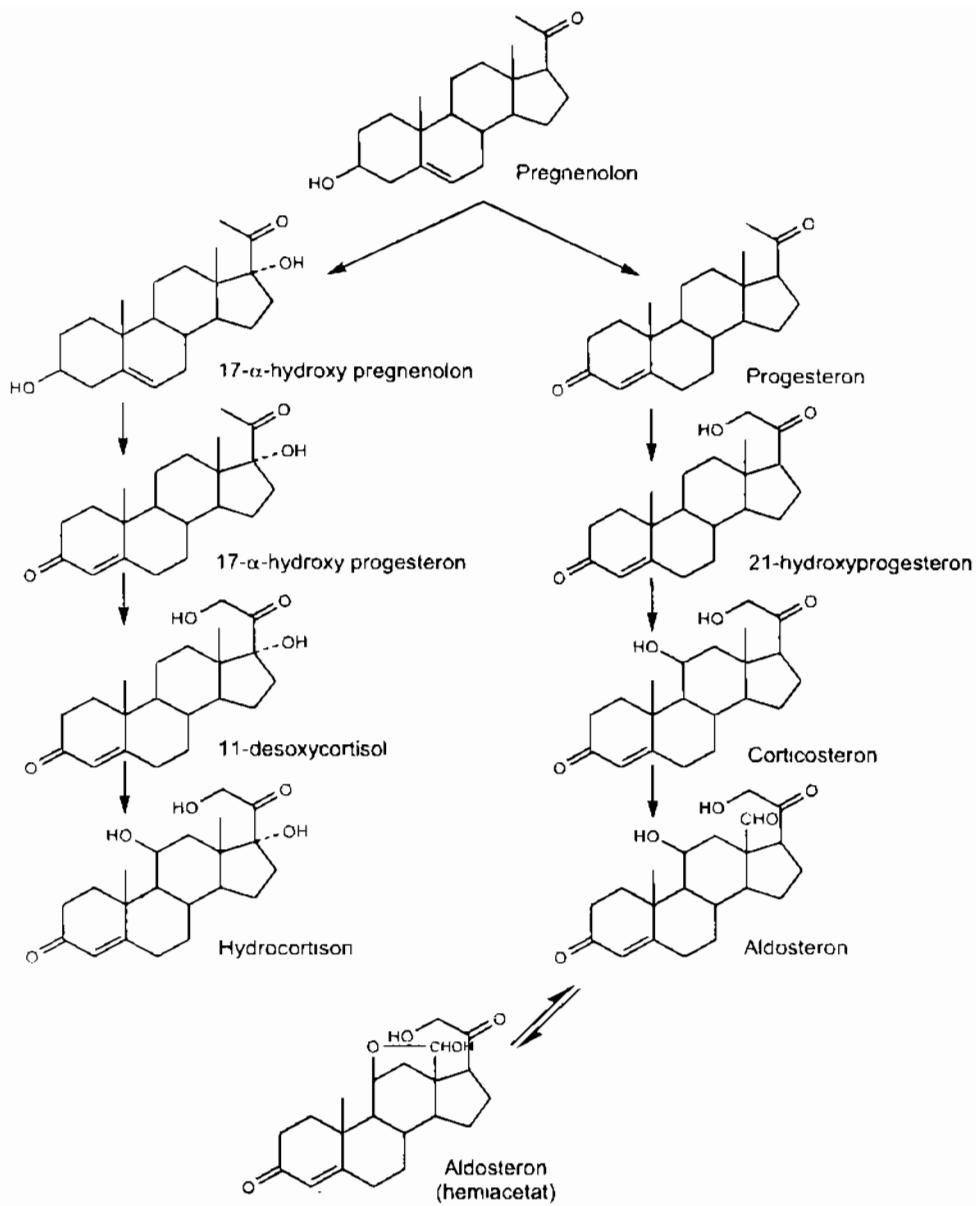
Prednisolon  
Dùng uống và tiêm 5 mg/ngày



Dexamethason  
Dùng uống 0,75 mg/ngay



Beclomethason dipropionat  
Cắt cơn hen (phun 0,4 mg/ngày)



Quá trình sinh tổng hợp corticosteroid trong cơ thể

### 3.5.3. Các mineralocorticosteroid

#### *Aldosteron:*

Aldosteron là một mineralocorticosteroid có hoạt tính làm tăng sự tái hấp thụ sodium, nước và tăng tiết, loại bỏ kali ở thận. Như vậy, sẽ tăng thể tích máu và làm tăng huyết áp. Được dùng để điều trị bệnh Addison.

Aldosteron được Simpson và Tait chiết xuất lần đầu tiên vào năm 1953. Trong cơ thể, aldosteron được sinh tổng hợp từ cholesterol. Dùng làm thuốc điều trị thiểu năng tuyến thượng thận, liều tiêm tĩnh mạch 0,5mg/lần, ngày 3 lần.

### 3.6. CÁC STEROID CƯỜNG TIM

Trong y học hiện đại, các thuốc steroid cường tim nguồn gốc thực vật là nhóm thông dụng nhất được dùng để điều trị các bệnh suy tim.

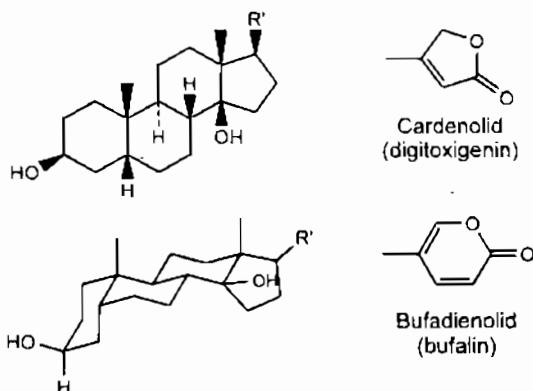
Các steroid cường tim chủ yếu có trong các loại Dương đai hoàng *Digitalis purpurea L*, *Digitalis lanata Ehrh.* Các cây Strophanthus như *Strophanthus gratus*, *Strophanthus kombe*. Và các cây có ở Việt Nam như Đay, Trúc đào, Thông thiên, Sừng dê, Sừng trâu.

Là các glycosid có tác dụng đặc hiệu lên tim dùng để điều trị suy tim. Từ 1.500 năm trước Công nguyên, con người đã biết đến bệnh suy tim và các thuốc để điều trị bệnh này. Năm 1783, William Withering đã viết về các glycosid cường tim.

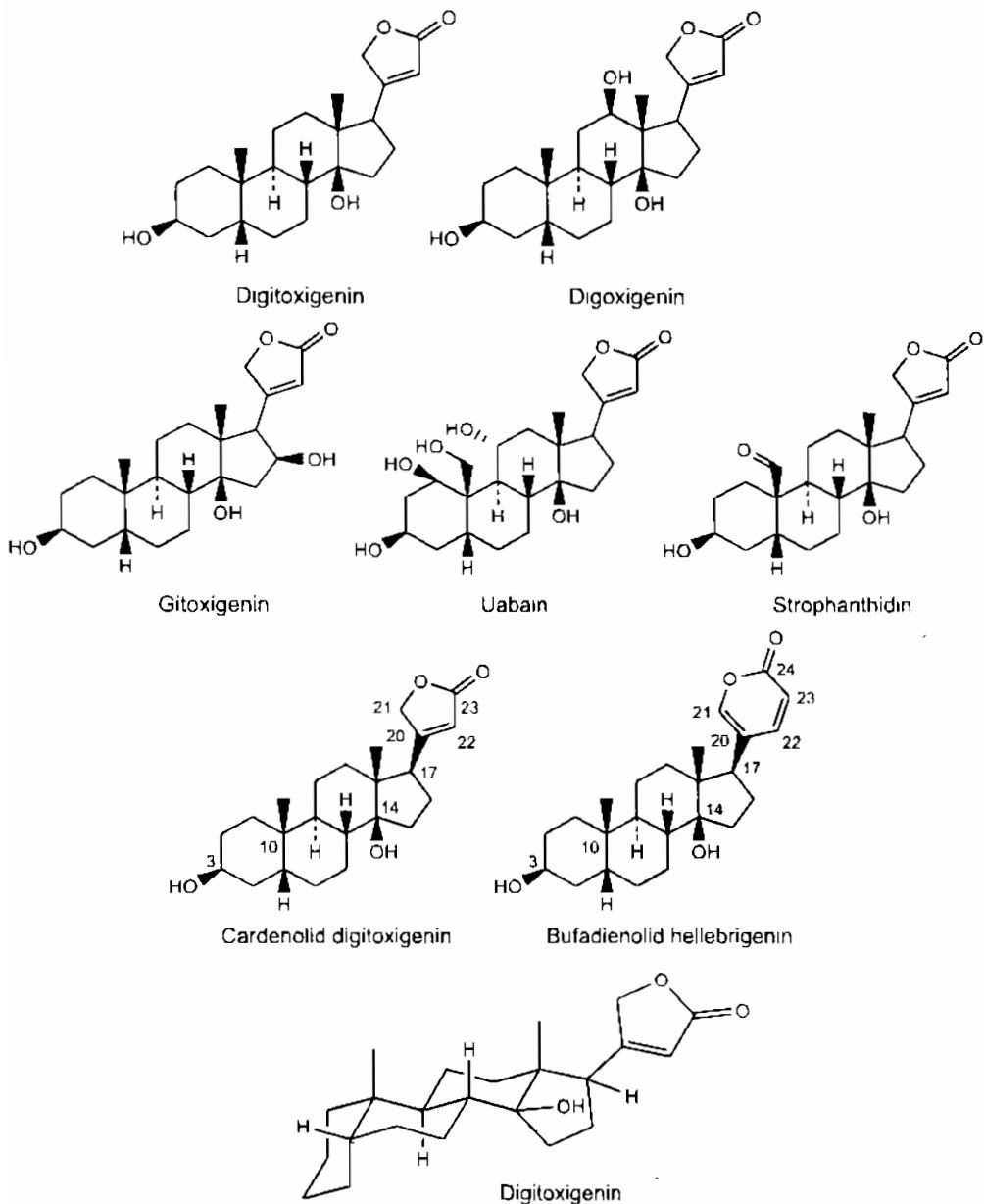
Và ngày nay, các glycosid cường tim là những hợp chất có 2 phần:

- Phần đường.
- Phần không đường – aglycon.

Các aglycon của các glycosid cường tim có nhân cấu tạo steroid, có 4 vòng. Các vòng A-B và C-D có liên kết cis, còn B-C có liên kết trans. Cấu trúc này tạo nên sự độc đáo về cấu tạo hóa học của các aglycon. Các aglycon lại được phân thành hai nhóm tùy theo vòng lacton nối ở vị trí 17 của khung steroid. Vòng lacton 5 cạnh, 1 dây nối đôi là cardenolid; vòng lacton 6 cạnh, 2 dây nối đôi là bufadienolid.



Các cardenolid có trong một số loài cây cỏ. Các cardenolid chính có hoạt tính điều trị cao là:

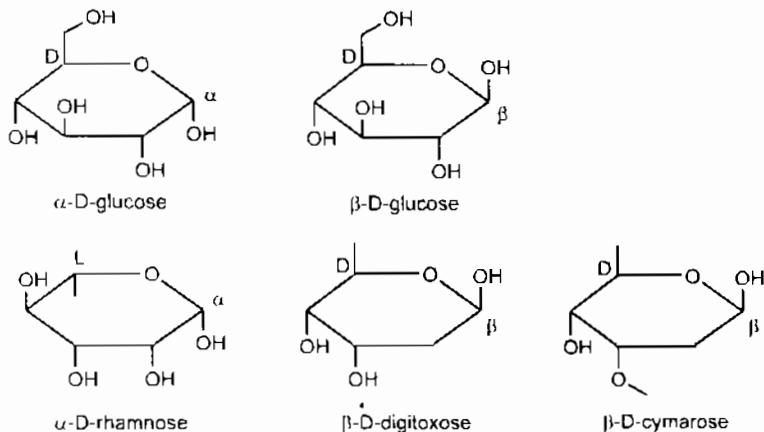


Các cấu tạo đặc trưng của các glycosid cường tim:

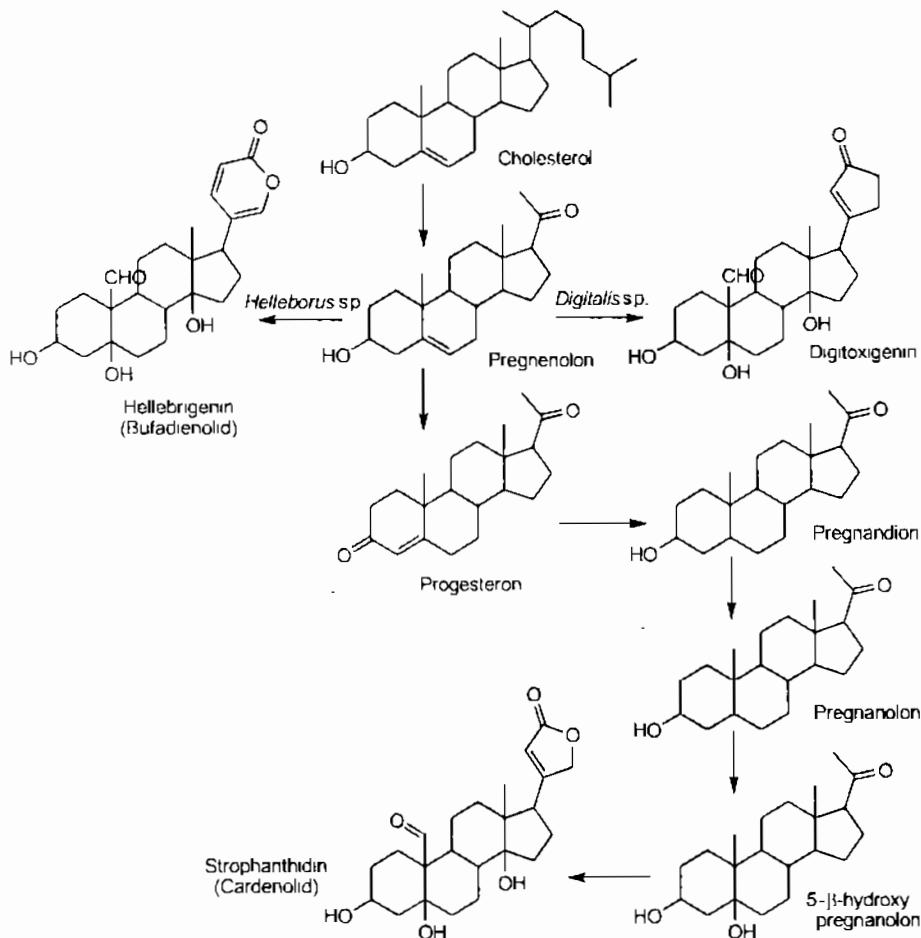
- A/B cis, C/D cis.
- 14- $\beta$ -hydroxyl.
- Lacton chưa no ở C-17- $\beta$ -.
- Kết hợp với phần đường ở 3- $\beta$ -hydroxy.

Các phần đường: còn gọi là các oligosaccharid gồm có đường glucose và nhiều đường deoxy (còn gọi là các đường hiếm).

Các đường thường gặp trong cấu tạo hóa học của các steroid cường tim:



Các chất genin như strophantidin và hellebrigenin được sinh tổng hợp trong cây từ cholesterol qua pregnenolon hay progesteron như sau:



Ngoài các genin trên, trong Dương địa hoàng còn có các chất genin khác như gitoxigenin, digoxigenin và trong cây *Strophanthus gratus* có uabaigenin.

Các thuốc cường tim có hoạt tính tốt nhất được dùng trong y học hiện đại là digitoxin, digoxin, dẫn chất  $\beta$ -methyldigoxin và uabain.

Sau đây trình bày một số chất steroid cường tim có trong một số thực vật.

### 3.6.1. Các steroid cường tim của các loài Dương địa hoàng

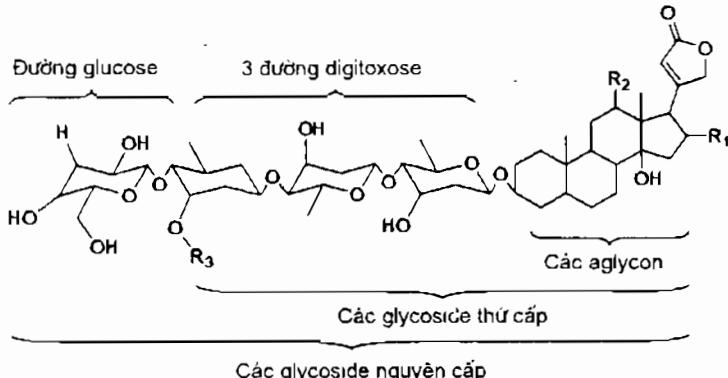
*Digitalis purpurea* L và *Digitatis lanata* Ehrh, thuộc họ Hoa môi chó Scrophulariaceae.

Mao địa hoàng, còn gọi là Dương địa hoàng tía, *Digitalis purpurea* L là cây thảo sống một hay nhiều năm, cao từ 0,5 – 1,5m. Lá mọc quanh gốc hình trứng dài, mép lá có răng cưa, gân lá hình mạng nổi rõ ở mặt trên. Mặt trên lá màu xanh thẫm, mặt dưới xanh xám, có lông, cuống lá dài. Lá gần ngọn có cuống ngắn hoặc không cuống. Cụm hoa mọc thành chùm lệch về một phía. Tràng hoa hình chuông, màu tím đỏ đến tím nhạt rồi trắng dần. Quả hình dùi, tự nứt khi chín. Mùa hoa tháng 5 – 6. Cây có nguồn gốc châu Âu hiện đã được trồng đại trà ở nhiều nước.

Ngoài ra, người ta còn sử dụng Dương địa hoàng lông *Digittalis lanata* Ehrh được trồng nhiều ở châu Âu. Bộ phận dùng là lá, trong đó có chứa nhiều các glycosid cường tim.

Do cấu tạo hóa học của các glycosid rất phức tạp, trong quá trình chiết xuất các glycosid thứ cấp và cuối cùng sau khi thủy phân thì cho các genin.

Sau đây trình bày các glycosid của các loại Dương địa hoàng.



### *Digitalis lanata:*

#### Các glycosid nguyên cấp

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Lanatosid A	— H	— H	— COCH <sub>3</sub>
Lanatosid B	— OH	— H	— COCH <sub>3</sub>
Lanatosid C	— H	— OH	— COCH <sub>3</sub>

Cắt phần đường glucose của chúng thì được 3 glycosid thứ cấp tương ứng: acetyl digitoxin; acetyl gitoxin; acetyl digoxin.

Cắt phần acetyl của 3 chất này thì được các glycosid thứ cấp tương ứng: digitoxin, gitoxin, digoxin.

Cắt 3 phần đường digitoxose của 3 chất này thì được các aglycon tương ứng: digitoxigenin, gitoxigenin, digoxigenin còn trong lá *Digitalis purpures* L thì có các glucosid nguyên cấp là: purpurea glycosid A (= deacetyl lanatosid A), purpurea glycosid B (= deacetyl lanatosid B).

Trong y học chủ yếu sử dụng digitoxin, digoxin và dẫn chất bán tổng hợp β-metyldigoxon.

#### **Digitoxin:**

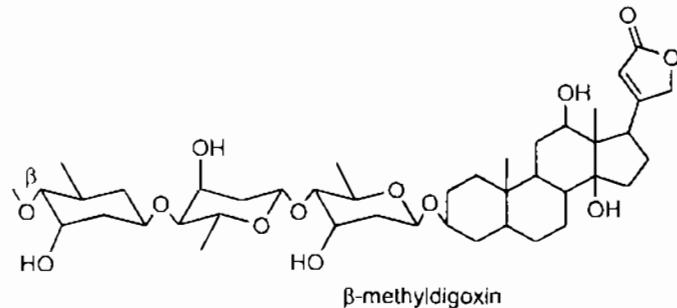
Thường dưới dạng bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng, nóng chảy ở 270°C. Thực tế không tan trong nước. 1g digitoxin có 8.000 – 10.000 đơn vị éch (tức là có tác dụng ngưng tim của 8.000 – 10.000 con éch); 1.911 – 2.271 đơn vị mèo (tức là có tác dụng làm ngưng tim của các con mèo, tổng khối lượng từ 1.911 – 2.271kg). Chủ yếu được dùng điều trị bệnh suy tim, nhất là suy tim mãn tính với liều 0,5 – 1mg/lần, 3 – 4 ngày/lần, và sau đó giảm với liều 0,05 – 0,1mg/lần, 1 – 2 lần/ngày. Ngoài ra, còn dùng dạng tiêm 1 ống 1ml có chứa 0,2mg hoạt chất. Bệnh suy tim là bệnh hiểm nghèo nên chỉ được sử dụng thuốc dưới sự chỉ dẫn trực tiếp của thầy thuốc, vì nếu dùng quá liều có thể ngộ độc và tử vong.

**Digoxin** còn gọi là lanicor là thuốc điều trị suy tim được dùng nhiều nhất hiện nay. Chế phẩm ở dưới dạng bột kết tinh trắng, thực tế không tan trong nước, rất khó tan trong cồn.

1g chế phẩm có 1.950 – 2.600 đơn vị éch, 4.000 đơn vị mèo. So với digitoxin, digoxin có tác dụng nhanh, thải trừ nhanh và ít độc hơn.

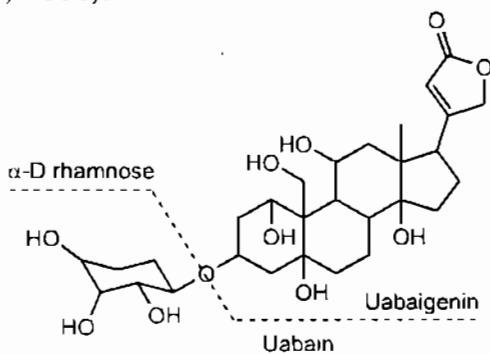
Dùng uống cho người lớn 0,25mg/lần, uống 4 – 5 lần/ngày, sau đó giảm dần. Tiêm tĩnh mạch 0,25 – 0,5mg.

Đã bán tổng hợp dẫn chất  $\beta$ -methyldigoxin, chất này có ưu điểm tan nhiều trong nước hơn digoxin và được bào chế dưới dạng thuốc tiêm 0,5mg/1ml.



### 3.6.2. Uabain

Còn gọi là strophanthin G, là chất chiết từ hạt cây *Strophanthin gratus* (Asnaud, 1888).



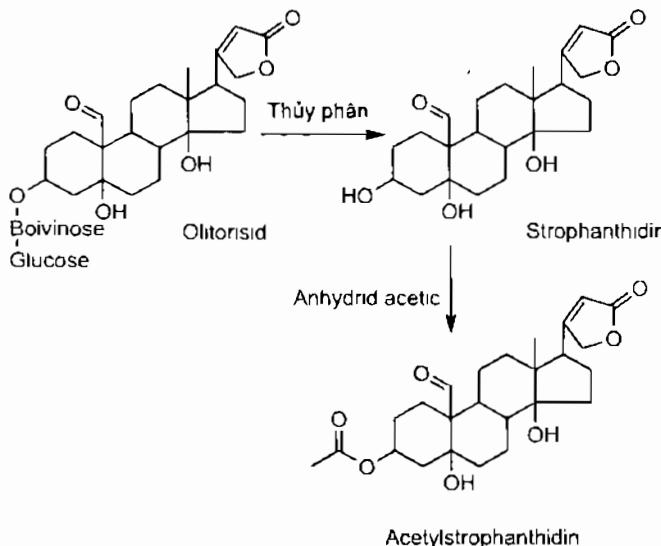
Uabain ở dưới dạng các tinh thể hình phiến vuông mỏng, không màu, vị hơi đắng, ít tan trong nước ở nhiệt độ thấp, tan nhiều hơn trong nước đun sôi, tan trong cồn, không tan trong chlorofoc, etc.  $[\alpha] = -30,6^{\circ}\text{C}$  đến  $-32,5^{\circ}\text{C}$ . Thủy phân bằng acid thì được uabaigenin có màu đỏ.

Là thuốc có tác dụng cường tim siêu nhanh, làm cho cơ tim co bóp mạnh hơn, làm hồi phục các sợi cơ tim bị yếu. Thường dùng để điều trị suy tim, viêm cơ tim cấp tính. Dùng tiêm chậm vào tĩnh mạch. Người lớn 0,25mg/lần, 0,5mg/ngày.

### 3.6.3. Acetylstrophanthidin

Là thuốc cường tim có tác dụng nhanh tương tự như uabain nhưng hoạt tính yếu hơn. Từ hạt đay *Corchorus olitorius* L., Phan Quốc Kinh và cộng sự đã chiết được glycosit–olitorosid. Đem thủy phân glycosid này thì nhận được genin strophanthidin.

Đem acetyl hóa strophanthidin bằng hỗn hợp anhydrid acetic trong pyridin thì nhận được các sản phẩm thuốc. Quá trình acetyl hóa tạo ra acetylstrophanthidin như sau:



Dùng pha thuốc tiêm, 1ml/ống chứa 0,25mg acetylstrophanthidin. Ngày tiêm truyền tĩnh mạch 1 – 2 lần, mỗi lần 1ml.

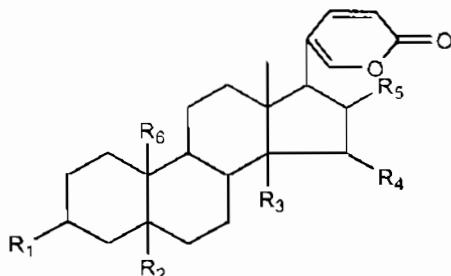
### 3.6.4. Các bufadienolid nọc cóc Việt Nam

Nọc cóc (*Bufo melanostriatus*, coccus Việt Nam) có chứa nhiều bufadienolid rất độc ở Việt Nam, dân gian sử dụng thịt, xương coccus để làm thuốc trị còi xương, gầy ốm, nhưng một số người ăn thịt coccus có lẩn nọc coccus đã bị ngộ độc và đa số là tử vong.

Năm 1980, R. Verpoorte và Phan Quốc Kinh đã công bố trên báo “Các hợp chất thiên nhiên” ở Mỹ về nghiên cứu các bufadienolid từ nọc coccus Việt Nam.

Nọc coccus được lấy từ hai tuyến gần mang tai của coccus. Đã xác định hoạt chất chính của nọc coccus Việt Nam là 19-hydroxybufalin. Khác với các hoạt chất bufadienolid chính của nọc coccus Trung Quốc, Nhật Bản,

châu Âu, châu Mỹ đã được công bố. Ngoài ra còn có bufalin, resibufogenin, bufotalin, cinobufagin, hellebrigenol, hellebrigenin, marinobufagin,... các chất này có công thức hóa học như sau:



Các bufadienolid	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
Bufalin	OH	H	OH	H	H	CH <sub>3</sub>
Resinobufagenin	OH	H	-	-	H	CH <sub>3</sub>
Bufotalin	OH	H	OH	H	OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Cinobufagin	OH	OH	-	-	OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
19-hydroxybufalin	OH	H	OH	H	H	CH <sub>2</sub> OH
Hellebrigenol	OH	OH	OH	H	H	CH <sub>2</sub> OH
Hellebrigenin	OH	OH	OH	H	H	CHO
Marinobufagin	OH	OH	-	-	H	CH <sub>3</sub>

Còn xác định nọc cóc có chứa cholesterol, brassicasterol, campesterol, β-sitosterol và stigmasterol. Phan Quốc Kinh và cộng sự còn xác định thịt, mỡ cóc có chứa vitamin A, vitamin D<sub>3</sub>.

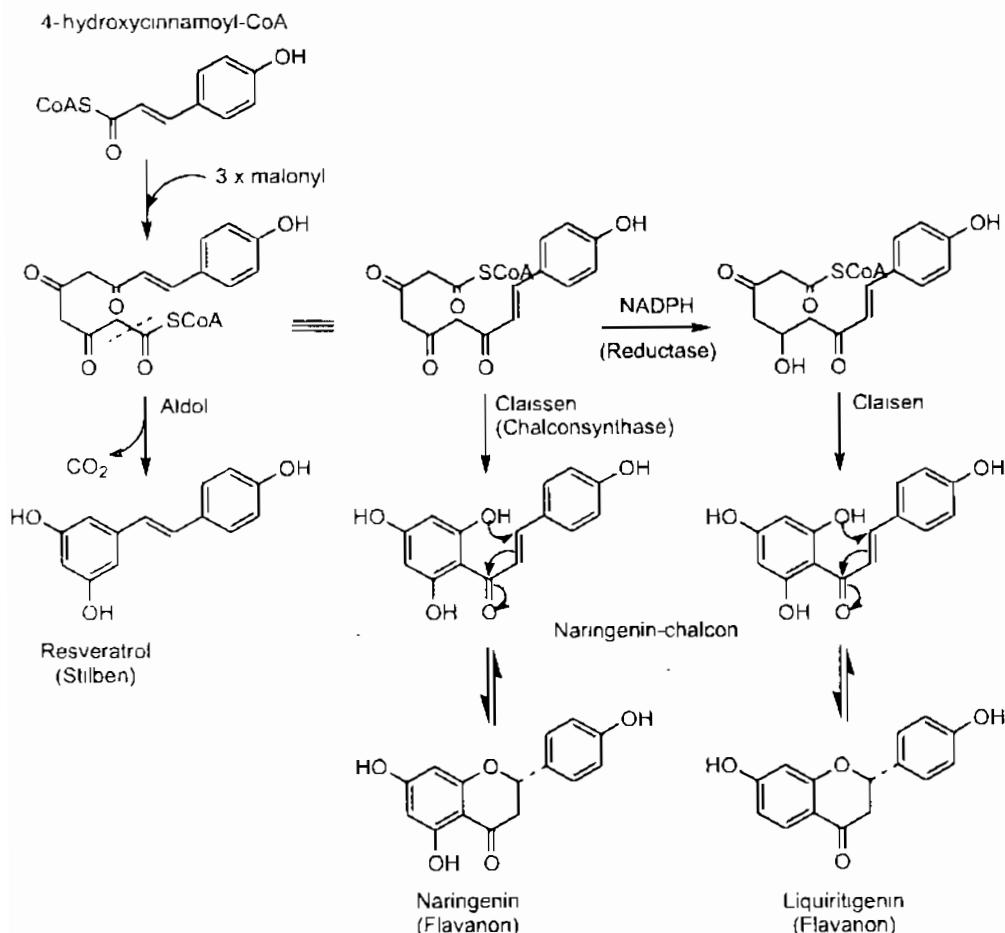
### CÂU HỎI ÔN TẬP CHƯƠNG 3

- Cholesterol có nguồn gốc từ đâu? Cấu tạo hóa học của cholesterol.
- Các phytosterol là các chất gì? Cấu tạo hóa học và công dụng của chúng.
- Mật gáu có chứa acid gì? Cấu tạo hóa học và công dụng của acid đó.
- Công thức hóa học và công dụng của diosgenin.
- Cây Tật lê có chứa các hoạt chất gì? Công dụng của chúng trong y học.
- Estradiol có nhiều trong cơ thể giới nào? Công thức hóa học và công dụng của nó.

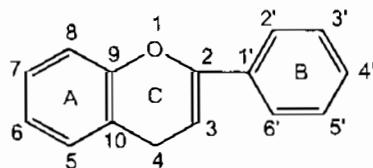
7. Sự khác biệt giữa estradiol và ethinyl estradiol về bản chất hóa học và công dụng.
8. Công thức hóa học và công dụng của progesteron.
9. Thế nào là thuốc tránh thai khẩn cấp? Hoạt chất và liều dùng của thuốc này là gì?
10. Hormon sinh dục chính của nam giới là chất gì? Công thức hóa học và công dụng.
11. Cortison và cortisol được sinh tổng hợp ở cơ quan nào trong cơ thể? Công thức hóa học và công dụng của chúng.
12. Sự khác biệt giữa cortisol và dexamethason về cấu tạo hóa học và hoạt tính dược lý.
13. Digoxin có trong cây nào? Cấu tạo hóa học và công dụng của chúng là gì?
14. Các steroid độc của nọc cỏc Việt Nam là các chất gì? Độc tính của chúng như thế nào?

## GIỚI THIỆU CHUNG

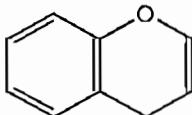
Các flavonoid là các sản phẩm từ đơn vị đầu 4-hydroxy-cinnamoyl-CoA kết hợp với 3 phần malonyl sẽ tạo nên cấu trúc cơ bản, sau đó tạo thành khung stilben và khung flavonoid theo sơ đồ sau:



Các flavonoid là các dẫn chất polyphenol (có nhiều nhóm chức phenol) có trong nhiều loại thực vật, đa phần có màu vàng, một số có màu đỏ, xanh, tím hay không có màu. Về cấu trúc hóa học, các flavonoid có khung chung là  $C_6-C_3-C_6$  gồm 2 vòng benzen A, B và vòng pyran C.



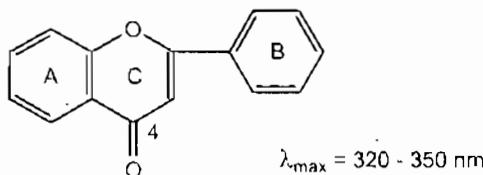
Trong đó vòng A và vòng C tạo thành khung cromon.



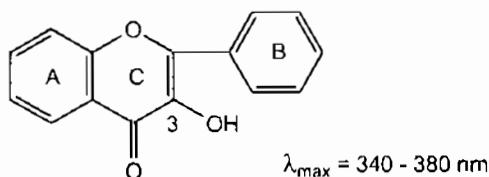
Cromon

Trong cây cỏ, các flavonoid tồn tại dưới dạng các aglycon và các dạng glycoside. tức là các phần aglycon gắn với các phần đường. Khi thuỷ phân các glycoside bằng các dung dịch acid loãng hay bằng các enzym thì sẽ giải phóng ra các aglycon tương ứng và các phần đường. Ví dụ: khi thuỷ phân rutin có trong hoa hoè (*Sophora japonica*) thì sẽ nhận được aglycon và quercetin và các đường glucose và rhamnose. Tuỳ theo các nhóm thế chứa oxy ở vòng C và dây nối đôi có hay không có ở vị trí 2 của vòng C mà người ta chia các flavonoid thành các nhóm nhỏ như sau:

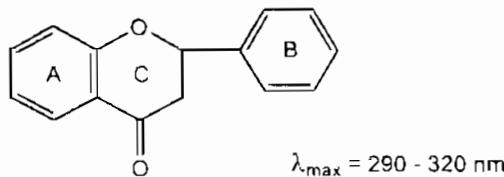
\* *Các flavon*: có nhóm ceton ở C<sub>4</sub> của khung cơ bản, có màu vàng chanh:



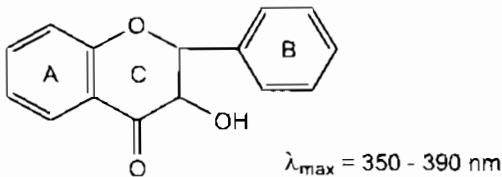
\* *Các flavonol*: là các flavon có thêm nhóm hydroxyl ở C<sub>3</sub>:



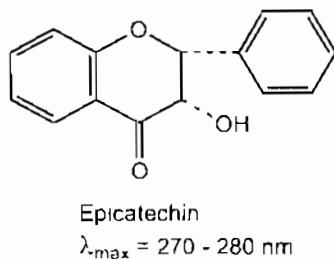
\* Các flavanol: là các flavon mêt đi dây nối đôi ở vị trí C<sub>2</sub>:



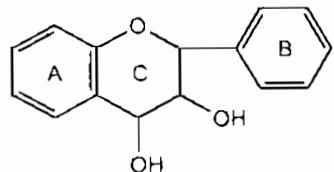
\* Các flavanone: là các flavonol có thêm nhóm hydroxyl ở C<sub>3</sub>:



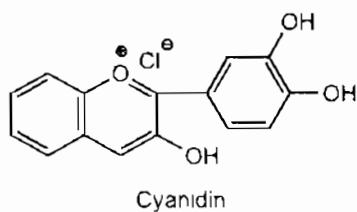
\* Các catechin: (ví dụ như epicatechin) không có màu, nhưng ra ngoài ánh sáng và không khí thì có màu nâu do bị chuyển hoá:



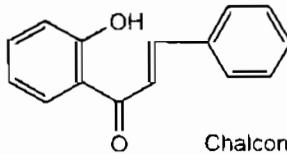
\* Các leucoanthocyanidin (flavan-3,4-diol):



Ví dụ: cyanidin ở dưới dạng chlorid có màu đỏ son:



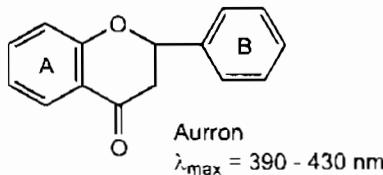
\* Các chalcon: trong phân tử chỉ có 2 vòng A và B, còn vòng C bị mở ra. Nếu đun chúng với acid thì có thể đóng lại vòng C thành flavanone:



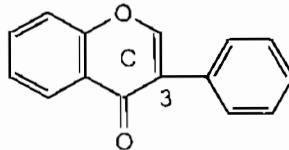
\* Các dihydrochalcon: là các chalcon nhưng không có dây női đôi ở cầu nối các vòng A và B:



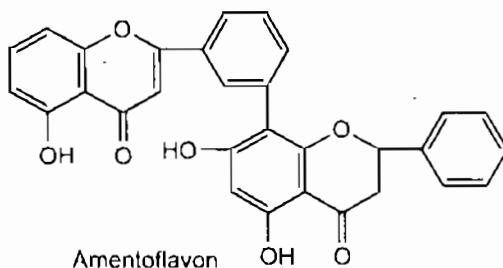
\* Các aurron: thường gặp ở các loại hoa có màu vàng. Bản thân các aurron có màu vàng sáng. Chalcon bị oxy hóa có thể chuyển thành aurron. Vì vậy trong cây cỏ thường gặp chalcon và aurron trong cùng nhiều loại hoa.



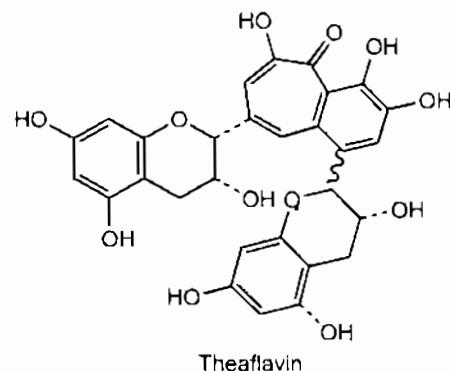
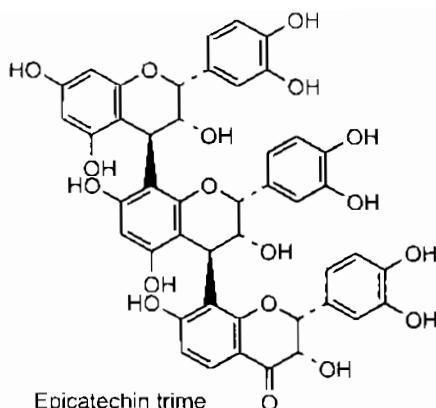
\* Các isoflavonoid: vòng B női với vòng C ở vị trí C<sub>3</sub>:



Bioflavonoid là do 2 phân tử flavonoid kết hợp với nhau. Ví dụ: amentoflavon:

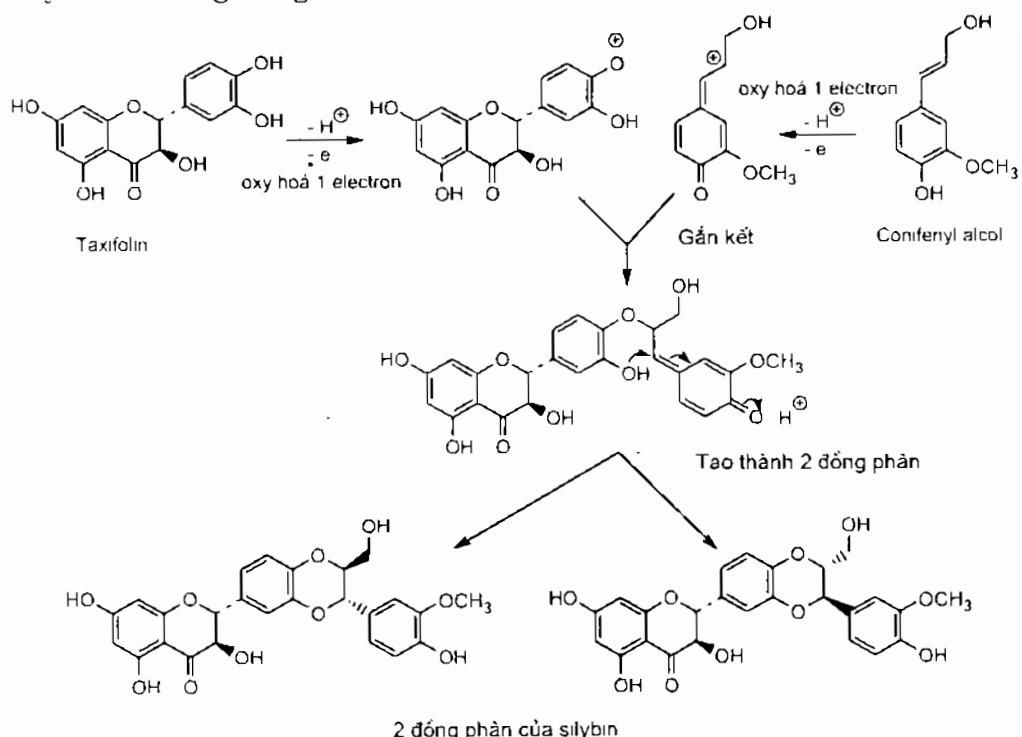


Ngoài ra còn có epicatechin trimes do 3 phân tử epicatechin gắn lại với nhau trong quá trình polymer hoá.



Trong quá trình chế biến chè, 2 phân tử catechin sẽ gắn với nhau kèm theo phản ứng oxy hóa để tạo thành theaflavin có vòng tropolon 7 cạnh. Theaflavin có hoạt tính chống oxy hóa.

\* *Các flavonolignan:* là sự phối hợp giữa flavonoid với cấu trúc lignin. Thường được tạo ra bởi quá trình gắn kết oxy hóa giữa flavonoid với một phenylpropanoid mà thông thường là coniferyl alcol. Ví dụ: silybin có trong cúc gai.



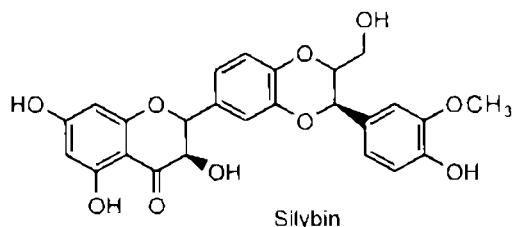
Sau đây trình bày một số flavonoid được dùng làm thuốc và thực phẩm chức năng.

#### 4.1. CÚC GAI (*Silybum marianum*)

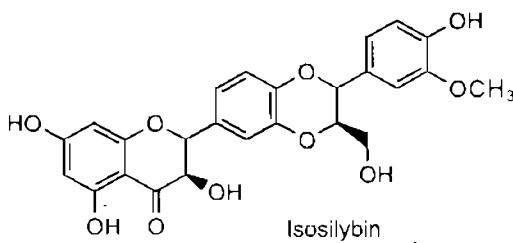
Cây có nguồn gốc ven Địa Trung Hải của châu Âu. Bộ phận dùng là hạt. Hạt có chứa 1,5 – 3% các flavonolignan, được gọi là silymarin. Hỗn hợp silymarin chủ yếu có chứa silybin, ngoài ra còn có silychristin và một ít isosilybin.

Cúc gai được dùng rộng rãi trong y học cổ truyền châu Âu. Quả cúc gai được dùng để điều trị các bệnh gan và các rối loạn chức năng khác.

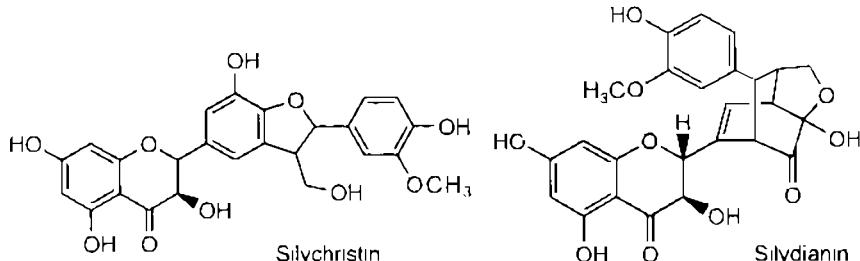
Silymarin có tác dụng bảo vệ gan động vật dưới tác dụng của  $\text{CCl}_4$ , thioacetamid, và các thuốc như paracetamol và một số độc chất khác. Nó có tác dụng ngăn ngừa sự hấp thụ các chất độc, chống oxy hoá loại bỏ các gốc tự do, giải độc cho gan. Silymarin còn có tác dụng điều trị các bệnh viêm gan do siêu vi khuẩn B và C, ít có tác dụng phụ và là thuốc điều trị viêm gan được sử dụng rất rộng rãi và có hiệu quả cao. Liều dùng cho người lớn từ 40 – 80mg/ngày.



Silybin



Isosilybin



Silychristin

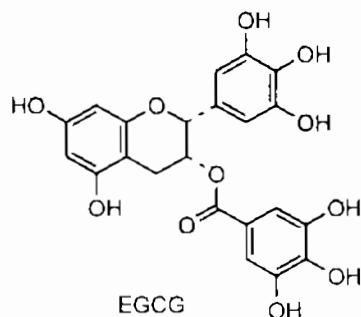
Silydianin

## 4.2. CÁC POLYPHENOL TRONG LÁ CHÈ XANH

Lá chè (*Thea sinensis*) được sử dụng làm nước uống rộng rãi trên thế giới. Lá chè có chứa cafein và các chất catechin (các polyphenol) mà quan trọng nhất là epigallocatechin gallat (EGCG). Đó là este của epigallocatechin với acid gallic.

EGCG là catechin có nhiều trong chè xanh và là một chất chống oxy hoá mạnh, có tác dụng chống lại một số bệnh tật, kể cả một số bệnh ung thư. Nó chỉ có trong chè xanh, khi chế biến sang chè đen thì không còn EGCG nữa, vì EGCG đã bị biến đổi thành các chất thearubigin. Ở nhiệt độ cao, EGCG chuyển thành đồng phân GCG (gallocatechin gallat).

EGCG có hoạt tính chống lại bệnh HIV và các loại ung thư ở não, tuyến tiền liệt, vòi trứng và lá lách.



Ngoài cafein, EGCG, lá chè xanh còn chứa vitamin C, vitamin B<sub>1</sub>. Chè xanh có các tác dụng sau:

- Chống oxy hoá.
- Chống lão hoá.
- Phòng và điều trị xơ vữa động mạch.
- Chống lại tác hại của các tia phóng xạ có tác dụng giải độc.
- Có hoạt tính kháng sinh, bảo vệ răng.

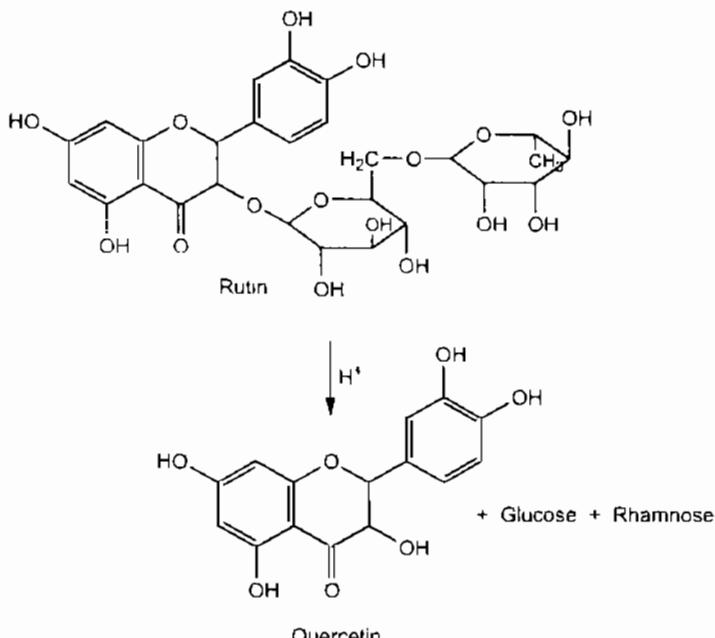
Các polyphenol chè còn có epicatechin và hydroxylepicatechin. Các sản phẩm EGCG và cao chè xanh đang được sử dụng làm thực phẩm chức năng, đồ uống chức năng rất rộng rãi trên thế giới.

**Rutin và quercetin trong hoa hoè (*S. japonica*):**

Rutin là một chất có nhiều trong hoa hoè, còn có trong mạch ba góc, lá sen, thuốc lá và nhiều cây cỏ khác. Nguyên liệu chủ yếu để sản xuất rutin là hoa hoè. Ở Việt Nam, hoa hoè được trồng nhiều ở

Thái Bình, Nghệ An, Tây Nguyên. Hàm lượng rutin trong hoa hoè cao hơn 10%.

Đem thuỷ phân rutin bằng acid thì nhận được quercetin và các phân đường glucose và rhamnose.



Rutin có tác dụng chống oxy hóa. Rutin có hoạt tính làm tăng độ bền của thành mạch máu, làm giảm độ thấm của thành mạch máu. Trong phẫu thuật, rutin được dùng để phòng và điều trị chảy máu sau khi mổ. Trong nội khoa dùng rutin để điều trị bệnh di tiểu ra máu, chảy máu do loét dạ dày, tá tràng, viêm ruột, xuất huyết, chảy máu chân răng. Thường dùng phối hợp với vitamin C.

Quercetin có hoạt tính chống oxy hóa mạnh hơn rutin, có tác dụng chống dị ứng, chống viêm, chống lại hoạt tính của histamin. Ngoài ra còn có tác dụng chống một số loại ung thư, phình đại tuyền tiền liệt, quáng gà, bệnh tim, viêm, dị ứng, bệnh hô hấp như viêm phổi, hen suyễn. Quercetin còn có tác dụng hạ huyết áp.

#### 4.3. CÁC ISOFLAVONOID

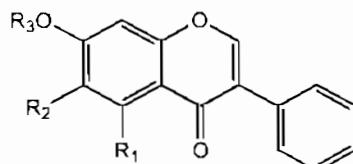
Các isoflavonoid là một nhóm phụ của các chất flavonoid. Đại diện điển hình cho các isoflavonoid là daidzein, glycistein và genistein có trong đậu tương và nhiều chất là trong mầm đậu tương.

Trong đậu tương còn có các dẫn chất glycosid của 3 chất trên như daidzin, glycitin, genistin, malonyl daidzin, malonyl glycitin, malonyl genistin, acetyl daidzin, acetyl glycitin, acetyl genistin, được gọi chung là các soyisoflavon.

Hạt đậu tương được bóc vỏ, xay nhô, rồi chiết hết dầu bằng các dung môi hữu cơ như n-hexan. Sau đó chiết soyisoflavon bằng ethanol rồi tinh chế. Soyisoflavon được chính thức ghi vào Dược điển Mỹ 2009.

Các isoflavonoid đậu tương có khoảng 0,1 – 0,4% trong hạt đậu tương, tùy từng loại đậu khác nhau ở các vùng trồng trọt. Ngoài đậu tương thì có ba lá đỏ (*Trifolium pratense*), củ sắn dây và hoa sắn dây (*Pueraria lobata*) cũng có nhiều isoflavonoid.

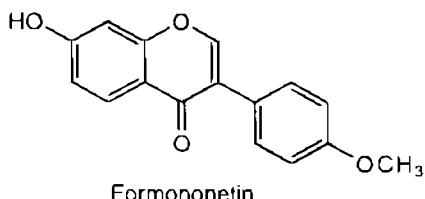
Soyisoflavon là phytoestrogen có hoạt tính như nội tiết tố sinh dục nữ estradiol nhưng hoạt lực yếu hơn. Soyisoflavon được dùng để chống lão hóa cho phụ nữ, giảm thiểu các triệu chứng thần kinh và tuần hoàn, bất lợi cho phụ nữ cao tuổi như bốc hoả, huyết áp cao thất thường, căng thẳng, lo âu, loãng xương, giòn xương, lão hóa da,... Soyisoflavon còn dùng phòng và hỗ trợ điều trị bệnh phì đại và ung thư tuyến tiền liệt. Soyisoflavon còn làm đẹp da, bảo vệ da, làm chắc và đẹp ngực cho nữ giới. Người lớn ngày uống từ 20 – 50mg soyisoflavon.



Các soyisoflavon

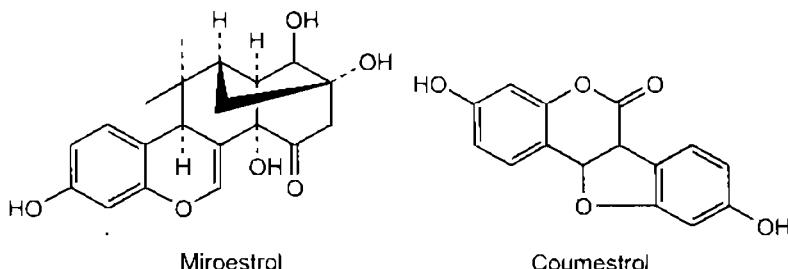
Isoflavon	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Daidzein	H	H	H
Glycitein	H	OCH <sub>3</sub>	H
Genistein	OH	H	H
Daidzin	H	H	7-O-β-D glucosid
Glycitin	H	OCH <sub>3</sub>	7-O-β-D glucosid
Genistin	OH	H	7-O-β-D glucosid
Acetyl daidzin	H	H	6"-O-acetyl-7-O-β-D glucosid
Acetyl glycitin	H	OCH <sub>3</sub>	6"-O-acetyl-7-O-β-D glucosid
Acetyl genistin	OH	H	6"-O-acetyl-7-O-β-D glucosid
Malonyl daidzin	H	H	6"-O-malonyl-7-O-β-D glucosid
Malonyl glycitin	H	OCH <sub>3</sub>	6"-O-malonyl-7-O-β-D glucosid
Malonyl enistin	OH	H	6"-O-malonyl-7-O-β-D glucosid

Các isoflavon của cỏ ba lá đở:



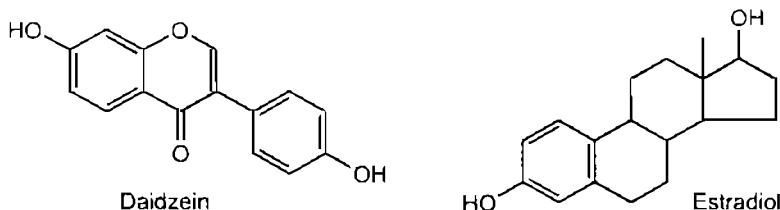
Hoa cỏ ba lá đở (*Trifolium pratense*) có chứa nhiều isoflavonoid như kaempferol, biochanin, formononetin, daidzein, β-sitosterol.

Cỏ ba lá đở có công dụng như soyisoflavan. Đặc biệt có nhà Dược học Thái Lan và Nhật Bản đã phát hiện được hoạt tính estrogen cao của các hoạt chất có trong củ sắn dây cù tròn (*Pueraria mirifica*) mọc ở Đông Bắc Thái Lan. Trong củ này còn chứa các isoflavon như daidzein, genistin, genistein, puerarin và đặc biệt là miroestrol, deoxymiroestrol và coumestrol.

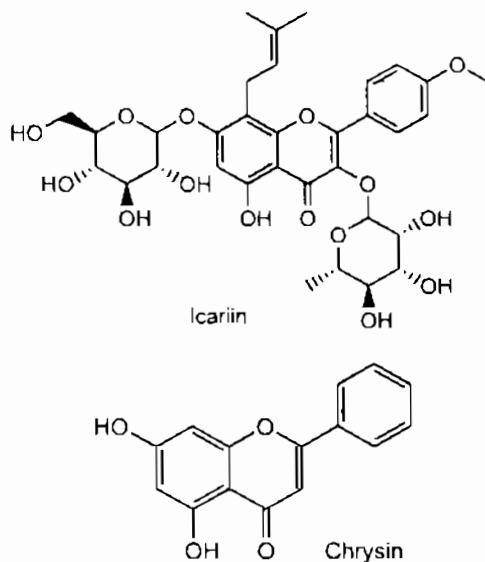


Miroestrol là một phytoestrogen có hoạt tính nhất, có tác dụng như estradiol, đặc biệt có tác dụng làm nở vú, đẹp ngực, đẹp da và làm tăng khả năng hoạt động tình dục. Cao củ sắn dây cù tròn được dùng dưới dạng thuốc viên nang để uống hay thuốc bôi, xịt ngoài da, lên vú.

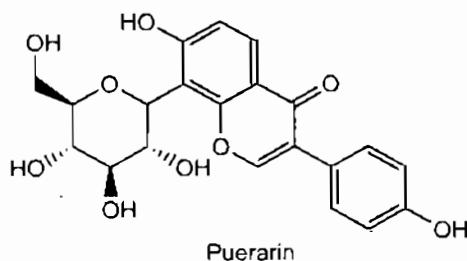
Do có hoạt tính sinh học gần giống với estradiol và về cấu tạo hóa học, kích thước phân tử cũng gần giống với estradiol, nên các isoflavonoid đậu tương, cỏ ba lá đở, sắn dây,... được gọi là các phytoestrogen (các estrogen trong cây cỏ).



Các flavonoid – Icariin trong lá Dâm dương hoắc (*Epimedium pubescens*) và chrysin trong vỏ thông (*Pinus monticola*) có tác dụng tương tự như testosterone. Các chất này được dùng để điều trị suy giảm khả năng hoạt động tình dục cho nam giới. Icariin còn làm tăng sinh tổng hợp acid nitric trong cơ thể. Nó còn có tác dụng chống oxy hoá.



Đặc biệt, puerarin, một isoflavonoid của củ sắn dây được chính thức dùng làm thuốc tiêm trị bệnh nhồi máu cơ tim (được ghi vào Dược điển Trung Quốc).



#### CÂU HỎI ÔN TẬP CHƯƠNG 4

1. Cấu tạo hóa học cơ bản của các flavonoid là khung gì?
2. Trình bày các loại flavonoid có trong cây cỏ.
3. Cấu tạo hóa học của các polyphenol chính của lá chè và công dụng của chúng.

4. Silymarin chủ yếu có chứa các flavonoid nào? Tác dụng dược lý và trị bệnh gì của silymarin?
5. Nguồn gốc của quercetin và công dụng của quercetin dưới dạng thực phẩm chức năng.
6. Các isoflavonoid của đậu tương và soyisoflavan dùng làm gì?
7. Các isoflavonoid chính của cỏ ba lá đỏ có tác dụng dược lý như thế nào?
8. Các isoflavonoid của sắn dây củ dài và sắn dây củ tròn là các chất nào? Công dụng của chúng.

**GIỚI THIỆU CHUNG**

Các vitamin còn gọi là các sinh tố, là những amin cần thiết cho sự sống (Vie = sự sống, amin). Lúc đầu, các nhà khoa học phát hiện các vitamin đầu tiên như vitamin B<sub>1</sub> – Thiamin là các chất có nhóm amin, nhưng sau đó các chất không có amin trong phân tử như Retinol (vitamin A), acid ascorbic (vitamin C),... cũng được gọi là các vitamin.

Nhà khoa học Ba Lan Funk lần đầu tiên đã chiết được một lượng rất nhỏ một amin từ cám gạo có hoạt tính phòng và điều trị bệnh tê phù (Bêri-bêri) vào năm 1919 và đặt tên cho chất này là vitamin B<sub>1</sub>. Sau đó đã xác định được trong phân tử vitamin B<sub>1</sub> có nguyên tố lưu huỳnh nên người ta còn gọi nó là Thiamin (một chất có chứa amin và lưu huỳnh (Thio)).

Vitamin B<sub>1</sub> có nhiều trong các hạt ngũ cốc và mầm hạt của các cây họ Đậu, trong hoa quả, trong men bia, trong thịt, gan, sữa và trứng. Tiếp đó các nhà khoa học đã chiết xuất và tinh chế được nhiều vitamin khác như vitamin B<sub>2</sub>, vitamin B<sub>3</sub>, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin A, vitamin D, vitamin E,...

Đó là những chất rất thiết yếu cho cuộc sống của người và động vật, tuy chỉ cần một lượng rất nhỏ. Ví dụ: nếu cơ thể thiếu vitamin C thì sẽ bị bệnh chảy máu và có thể dẫn đến tử vong. Bệnh này thường xuất hiện ở các thủy thủ đi biển lâu ngày ăn uống thiếu rau, quả. Nếu cơ thể thiếu vitamin A sẽ bị quáng gà dẫn đến mù lòa, bị bệnh suy dinh dưỡng. Nếu cơ thể thiếu vitamin E thì sẽ bị rối loạn các cơ quan chức năng sinh sản.

Hiện nay đã biết khoảng 30 vitamin khác nhau. Trong đó có nhiều vitamin không chứa nitơ trong phân tử (không có nhóm amin)

và không có tính kiềm như vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin C nhưng chúng vẫn được gọi là các vitamin.

Dựa vào các tính chất lý học của các vitamin, người ta chia các vitamin thành hai nhóm:

– Các vitamin tan trong dầu mỡ như vitamin A, vitamin D, vitamin E và vitamin K.

– Các vitamin tan trong nước như các vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> và B<sub>12</sub>, vitamin C.

Các vitamin được sử dụng rất rộng rãi trong y học để làm thuốc, thực phẩm chức năng, mỹ phẩm, trong chăn nuôi, thú y và trong công nghiệp thực phẩm. Các vitamin là các hợp chất thiên nhiên giữ một vai trò rất quan trọng trong sự sống của cơ thể người và động vật, tuy các vitamin không cung cấp năng lượng cho cơ thể và nhu cầu hàng ngày, chỉ cần một lượng rất nhỏ, nhưng đó là những chất không thể thiếu được, nếu thiếu chúng thì sẽ xảy ra nhiều rối loạn nghiêm trọng cho cơ thể.

Phần lớn các vitamin đều được đưa vào cơ thể qua thực phẩm: rau, quả, thịt, cá, gạo, ngô, mỳ và cơ thể không có khả năng sinh tổng hợp được chúng.

Các vitamin còn giữ vai trò xúc tác các phản ứng sinh hóa học xảy ra trong cơ thể, nhiều vitamin là các coenzym của nhiều enzym quan trọng trong cơ thể như: vitamin B<sub>1</sub> là coenzym của enzym lipothiamin pyrophosphat; vitamin B<sub>6</sub> là coenzym của các enzym transaminase, decacboxylase.

Trong động vật và thực vật còn có các chất tiền vitamin (provitamin) và khi vào cơ thể người, chúng sẽ được chuyển hóa thành các vitamin như các tiền vitamin của vitamin A là β-caroten, α-caroten, tiền vitamin của vitamin D<sub>3</sub> là 7-dehydrocholesterol.

Trong công nghiệp Dược, một số vitamin được chiết xuất từ thiên nhiên như vitamin E từ đậu tương, nhưng phần lớn các vitamin đã được tổng hợp hóa học như vitamin A, vitamin D<sub>3</sub>, vitamin B<sub>1</sub>, vitamin B<sub>3</sub>, vitamin B<sub>6</sub> hoặc được sản xuất bằng công nghệ sinh học như vitamin B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub> hoặc kết hợp cả công nghệ sinh học và hóa học như vitamin C.

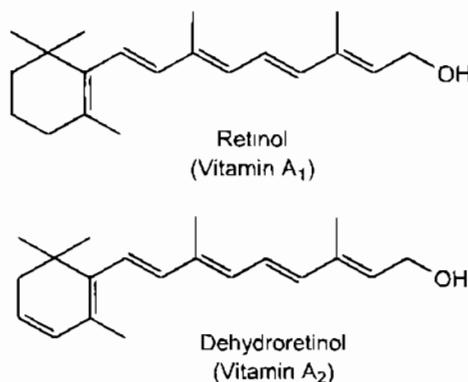
Sau đây sẽ trình bày một số vitamin chính được sử dụng trong y học và thực phẩm chức năng.

## 5.1. VITAMIN A

Gồm có vitamin A<sub>1</sub> (retinol) và vitamin A<sub>2</sub> (dehydroretinol), là các vitamin tan trong dầu. Y học sử dụng retinol.

Các vitamin A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> chỉ có trong động vật và có nhiều nhất ở trứng, gan, thận, dầu gan cá biển. Chúng có thể ở dưới dạng alcol tự do, hay kết hợp với các acid acetic hay palmitic dưới dạng các este. Vitamin A<sub>2</sub> chỉ có hoạt tính bằng khoảng 40% hoạt tính của vitamin A<sub>1</sub>.

Nhiều carotenoid là tiền chất (provitamin) có nhiều trong cây cỏ, khi vào trong cơ thể sẽ tạo thành vitamin A ở gan. Rau xanh, cà rốt, gấc là nguồn giàu các carotenoid. Chúng có thể dùng để bổ sung, để cung cấp vitamin A cho những người bệnh thiếu vitamin A.



Năm 1917, Elmer Mc Collum và Lafayette Mende, Thomas Burr Osborne đã nghiên cứu hoạt tính một vitamin tan trong dầu mỡ gọi là vitamin A.

Năm 1947, David Adraan van Dorp và Jozef Ferdinand Arens (Hà Lan) đã tổng hợp được vitamin A. Một đơn vị quốc tế (IU) vitamin A bằng 0,3µg retinol, bằng 0,6µg β-caroten; 1,2µg các caroten khác. Còn đơn vị tương đương retinol (RE) bằng 1µg retinol; 2µg β-caroten.

Trong công nghiệp Dược, vitamin A được bán tổng hợp từ citral. Vitamin A ở dưới dạng tinh thể màu vàng nhạt nóng chảy ở 63 – 64°C, không tan trong nước, tan trong dung môi hữu cơ và dầu thực vật. Vitamin A được dùng để phòng và điều trị bệnh suy dinh dưỡng thiếu vitamin A. Khi thiếu vitamin A thì cơ thể bị bệnh quáng gà, khô, loét giác mạc và kết mạc, nếu không điều trị kịp thời thì giác mạc bị hư hỏng và bị mù lòa.

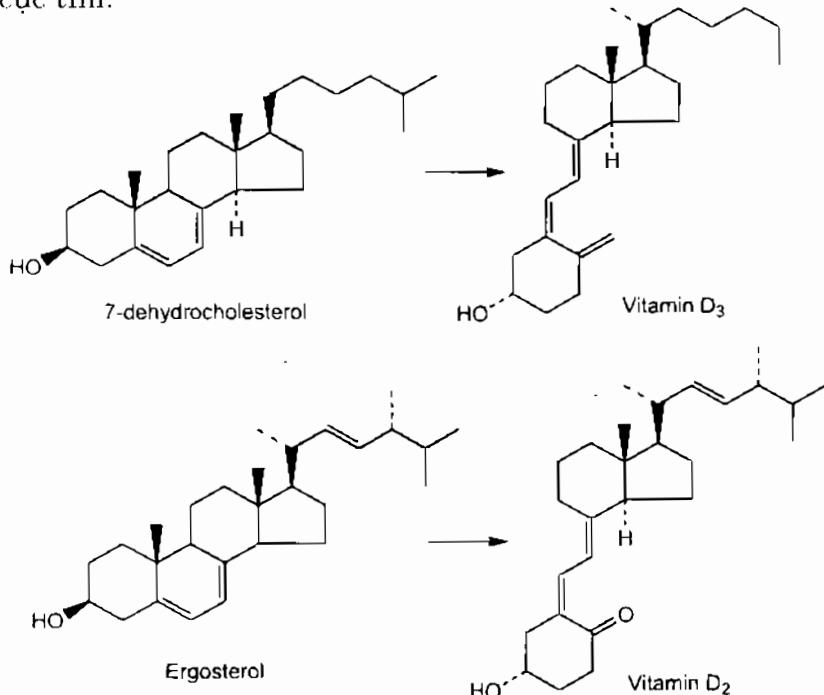
Trẻ em thiếu vitamin A sẽ dễ bị các bệnh nhiễm khuẩn, bệnh sởi, các bệnh đường hô hấp và ỉa chảy. Thiếu vitamin A còn gây ra sự sừng hóa một số tổ chức, tạo nên tổn thương cho các cơ quan vị giác, thính giác, ngoài ra còn gây ra tăng áp lực não tuy, tràn dịch não.

*Liều dùng:* uống hay tiêm bắp 50.000 – 200.000 IU/ngày cho người lớn. Dùng quá liều, vitamin A gây độc, làm tăng áp lực nội sọ, chóng mặt, chứng nhìn đôi, trẻ em bị lôi thóp, co giật, viêm da tróc vảy và có thể tử vong. Liều cao, các carotenoid không gây độc vì chúng chỉ chuyển thành vitamin A theo nhu cầu của cơ thể, còn lại chúng được tồn trữ ở gan. Tuy nhiên dùng nhiều carotenoid có thể bị vàng da.

## 5.2. VITAMIN D

Có 2 loại vitamin D: vitamin D<sub>3</sub> và vitamin D<sub>2</sub>. Vitamin D<sub>3</sub> (colecalciferol, cholecalciferol) là chất chính có trong động vật, còn vitamin D<sub>2</sub> (ergocalciferol) có trong cây cỏ và nấm men. Vitamin D<sub>3</sub> có trong gan, bơ, sữa, phomat, dầu gan cá.

Trong cơ thể người và động vật, vitamin D<sub>3</sub> được sinh tổng hợp từ 7-dehydrocholesterol dưới tác dụng của tia cực tím lên da. Vitamin D<sub>2</sub> được điều chế từ ergosterol có trong nấm cưa gà và men bia bằng tia cực tím.



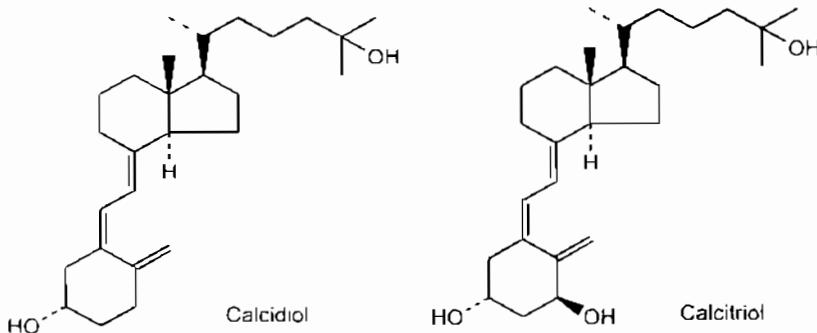
Vitamin D được dùng để phòng và điều trị chứng thiếu vitamin D. Biểu hiện ở bệnh còi xương ở trẻ em, bệnh loạn dưỡng xương ở người lớn (nhuyễn xương, loãng xương).

Vitamin D có tác dụng duy trì nồng độ bình thường của calci và phosphat trong huyết tương giúp cho quá trình tạo xương của cơ thể. Dùng điều trị bệnh giảm calci máu mạn tính, bệnh giảm phosphat máu và bệnh thiếu năng cận giáp trạng, bệnh loãng xương. 1 đơn vị quốc tế vitamin D = 0,025µg, vitamin D<sub>3</sub> (1mg vitamin D<sub>3</sub> = 40 đơn vị).

Bản thân vitamin D<sub>3</sub> không phải là dạng hoạt tính của vitamin, trong cơ thể người nó bị hydroxy hóa tạo thành 25-hydroxyl vitamin D<sub>3</sub> (calcidiol) bởi enzym ở gan, rồi sau đó tạo thành 1α-25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> (calcitriol) bởi enzym ở thận.

Calcitriol được chuyển vào xương, ruột và huy động calci ở xương. Calcitriol và các dẫn chất của nó như α-calcidol và dihydrotachysterol là các thuốc dùng điều trị bệnh thiếu vitamin D mạn tính do rối loạn suy giảm tiêu hóa ở gan và thận.

Colecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) và calcitriol cũng có mặt trong một vài cây cỏ. Hai dẫn chất khác nhau của vitamin D là calcipotriol và tacalcitol được dùng để điều trị bệnh vẩy nến.



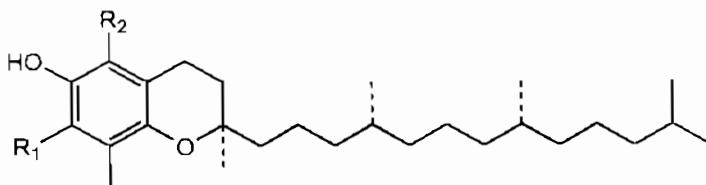
Vitamin D<sub>3</sub> có hoạt tính được lý cao hơn vitamin D<sub>2</sub>. Liều dùng 1 viên 5.000 UI, có tác dụng tăng cường vitamin D cho cơ thể, bảo vệ và bổ dưỡng xương, răng, tăng cường hấp thụ calci, tăng cường miễn dịch.

### 5.3. VITAMIN E

Vitamin E là một nhóm các vitamin tan trong dầu được gọi là các tocopherol như các α-, β-, và γ-tocopherol. Các chất này phân bố

rộng rãi trong cây cối, nhất là trong một số hạt có hàm lượng cao vitamin E (như lúa mỳ, đại mạch,...). Dầu các mầm cây là nguồn nguyên liệu giàu vitamin E. Dầu lúa mỳ có chứa nhiều  $\beta$ -tocopherol. Dầu ngô có chứa nhiều  $\gamma$ -tocopherol. Dầu hướng dương có chứa nhiều  $\alpha$ -tocopherol. Trong quá trình chế biến và đun nấu thực phẩm, hàm lượng vitamin E bị sụt giảm.

Trong thực phẩm và dược phẩm thường sử dụng  $\alpha$ -tocopherol acetat vì chất này bền vững do đã khử hóa chức phenol trong phân tử vitamin E. Vitamin E có hoạt tính chống oxy hóa cao, bảo vệ chống sự phân hủy gây ra bởi các gốc tự do đối với vitamin A và các acid béo chưa no ở các màng sinh học. Trong thực phẩm, nó được dùng để bảo quản các chế phẩm mỡ và phòng chống nhiều bệnh tim mạch cho người.



Các tocopherol	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Hoạt tính (%)
$\alpha$ -tocopherol	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	100
$\beta$ -tocopherol	-H	-CH <sub>3</sub>	50
$\gamma$ -tocopherol	-CH <sub>3</sub>	-H	10
$\delta$ -tocopherol	-H	-H	3

Trong công nghiệp, vitamin E thiên nhiên được chiết từ dầu mầm ngô, dầu mầm lúa mỳ, dầu đậu tương, dầu hạt bông,... và vitamin E tổng hợp được điều chế bằng tổng hợp hóa học.

Vitamin E tổng hợp dưới dạng racemic (D,L-) có hiệu lực kém hơn vitamin E thiên nhiên. Vitamin E đóng vai trò quan trọng trong các chức phận sinh sản của nam và nữ giới, làm đẹp da cho nữ giới, phòng và điều trị bệnh thiếu vitamin E. Thiếu vitamin E sẽ làm suy giảm khả năng sinh sản, ảnh hưởng xấu đến thần kinh ngoại biên, gây viêm võng mạc.

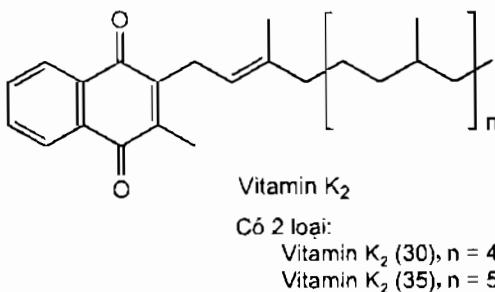
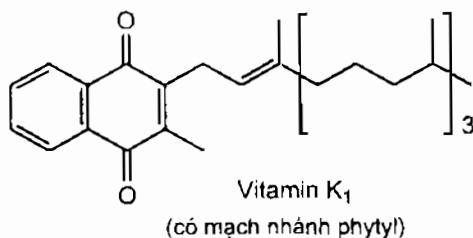
Dùng uống từ 100 – 600 IU/ngày cho người lớn. 1 đơn vị vitamin E = 1 mg tocopherol acetat. Vitamin E còn có tác dụng phòng và điều trị

một số bệnh tim mạch (nhồi máu cơ tim, đột quy), tăng cường miễn dịch, đặc nhân mắt.

#### 5.4. VITAMIN K

Là một nhóm vitamin tan trong dầu có tác dụng cầm máu và chuyển hóa trong xương và các tổ chức khác. Chúng là dẫn chất của 2-methyl-1,4-naphthoquinon. Vitamin K<sub>1</sub> còn gọi là phylloquinon, phyfomenadion (phytonadion). Vitamin K<sub>2</sub> còn gọi là menaquinon, menatetrenon; được sinh tổng hợp bởi các vi khuẩn ở ruột già.

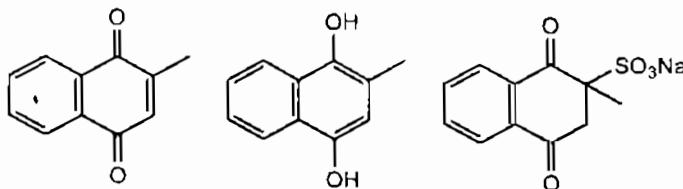
Ngoài ra còn có 3 loại vitamin K tổng hợp là vitamin K<sub>3</sub>, vitamin K<sub>4</sub>, vitamin K<sub>5</sub> được sử dụng trong y học.



Năm 1929, Henrik Dam (Đan Mạch) đã phát hiện một chất trong thức ăn cho gia súc có tác dụng làm đông máu và gọi là vitamin đông máu. Sau đó, Edward Adelbert Doisy (Đại học Saint Louis) đã xác định cấu trúc hóa học của vitamin này. Và gọi là vitamin K vì công bố đầu tiên công trình này ở báo Đức với tên Koagulation vitamin.

Dam và Doisy đã được nhận giải Nobel Y học năm 1943 trong các nghiên cứu về vitamin K.

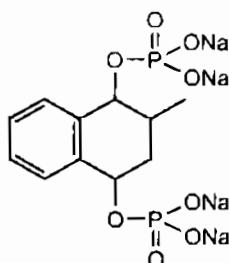
Sau đó, để có hiệu quả nhanh trong cấp cứu chảy máu, các nhà khoa học đã tổng hợp được vitamin K<sub>3</sub>, vitamin K<sub>4</sub>. Các dẫn chất tan trong nước, được dùng dưới dạng thuốc tiêm.



Vitamin K<sub>3</sub>  
(Menadiol)

Vitamin K<sub>4</sub>  
(Menadiol)

Vikasol



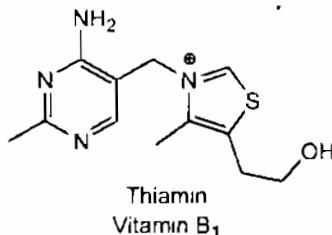
Menadiol natri diphosphat

Vitamin K là các chất rất cần thiết cho quá trình tạo prothrombinogen và các yếu tố gây đông máu khác ở gan. Khi thiếu vitamin K, thời gian đông máu sẽ kéo dài và sự chảy máu do chấn thương hay phẫu thuật sẽ xảy ra.

Vitamin K được dùng để phòng và điều trị bệnh thiếu vitamin K, tức là phòng và điều trị bệnh chảy máu do thiếu prothrombin máu. Khi thiếu vitamin K thì làm gia tăng sự chảy máu như bầm máu, chảy máu cam, tiêu tiện ra máu, chảy máu đường tiêu hóa, chảy máu sau phẫu thuật, kể cả chảy máu não. Còn dùng để phòng chảy máu cho trẻ sơ sinh.

Liều dùng: vitamin K<sub>1</sub> tiêm: 2mg, vitamin K<sub>1</sub> uống: 5mg, menadiol natri diphosphat 5 – 10mg (tiêm hay uống).

## 5.5. VITAMIN B<sub>1</sub> (Thiamin, Aneurin, Biamin)



Vitamin B<sub>1</sub> là vitamin được phát hiện đầu tiên của các vitamin nhóm B. Khi ăn uống thiếu vitamin B<sub>1</sub> thì sẽ bị bệnh viêm da thần

kính còn gọi là bệnh Bêri–bêri. Đó là một bệnh phổ biến ở châu Á do ăn gạo đã xay xát loại hết cám.

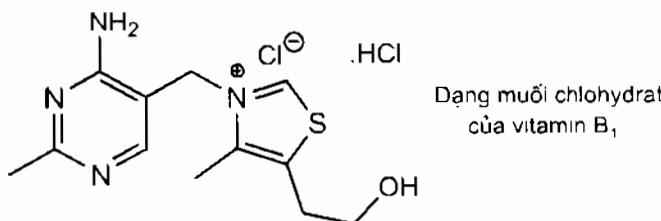
Năm 1897, Eijkman (Hà Lan) bác sĩ công tác tại Java – Indonesia, nơi có nhiều bệnh nhân Bêri–bêri, đã phát hiện rằng, gà ăn gạo xay xát quá kỹ (gạo trắng) thì bị bệnh viêm dạ dày thâm kinh như người, và có thể điều trị bệnh này bằng cách cho gà ăn cám hay dịch chiết nước từ cám gạo. Ông cũng chứng minh có thể điều trị bệnh Bêri–bêri ở người bằng cám gạo.

Năm 1911, Funk đã chiết được từ thực phẩm một chất mới, đó là một amin rất cần thiết cho sự sống nên gọi là vitamin B<sub>1</sub>.

Năm 1926, Jansen và Donath đã tách chiết và kết tinh được vitamin B<sub>1</sub>.

Năm 1936, Williams đã xác định được cấu tạo hóa học của vitamin B<sub>1</sub> – Thiamin, một amin có chứa lưu huỳnh S.

Cấu tạo hóa học của Thiamin gồm 2 nhân dị vòng chính dẫn chất pyrimidin gắn với dẫn chất thiazol qua cầu methylen. Vitamin này có nhiều trong một số thực vật và động vật như trong cám gạo, men bia, hạt ngũ cốc, mầm hạt các cây họ Đậu, trong thịt, gan, trứng, sữa.

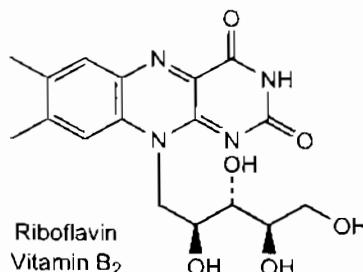


Y học hiện đại sử dụng vitamin B<sub>1</sub> trong điều trị bằng tổng hợp hóa học, thường được dùng dưới dạng muối chlohydrat. Chất này ở dưới dạng các tinh thể không màu, hay bột kẽi tinh trắng, nhô, vị đắng, nóng chảy ở 248°C (phân hủy), dễ tan trong nước, khó tan trong cồn, không tan trong ête, chlorofoc.

Vitamin B<sub>1</sub> được dùng để phòng và điều trị bệnh thiếu thiamin nặng, bệnh Bêri–bêri ảnh hưởng xấu đến hệ tim mạch, thần kinh và cơ. Vitamin B<sub>1</sub> còn được dùng để điều trị đau dây thần kinh tọa và giải độc rượu, bia.

Dùng uống với liều: 10mg – 500mg/ngày cho người lớn. Tiêm: 100mg/ml/ngày.

## 5.6. VITAMIN B<sub>2</sub> (Riboflavin)



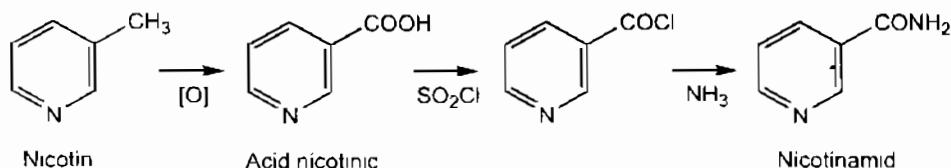
Là một vitamin tan trong nước có vòng isoalloxazin gắn nhóm D-sorbitol. Vitamin B<sub>2</sub> có nhiều trong các loại thực phẩm như gan, thận, sữa, trứng, thịt và rau tươi. Nấm men có nhiều vitamin B<sub>2</sub>. Vitamin B<sub>2</sub> được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hóa học và bằng phương pháp lên men, nấm mốc *Eremothecium ashbyii* hay *Ashbya gossypii*. Quá trình lên men kéo dài 7 ngày trong môi trường có muối ammoni của các acid hữu cơ và glucid, sau đó phân lập và tinh chế vitamin B<sub>2</sub>. Riboflavin là bột kết tinh màu vàng hoặc vàng cam.

Vitamin B<sub>2</sub> dùng để phòng và điều trị bệnh thiếu riboflavin. Khi thiếu riboflavin thì có các triệu chứng đau họng, viêm các góc miệng, viêm lưỡi, khô nứt môi, viêm da tiết bã nhờn ở mặt, viêm da chân tay, viêm da toàn thân, dẫn đến bị thiếu máu và ảnh hưởng xấu đến hệ thần kinh, còn có thể gây đục thủy tinh thể ở mắt. Ngoài ra còn dùng để điều trị bệnh thiếu máu, tiêu hồng cầu do lá lách. Dùng uống với các viên 5 – 60mg. Thuốc tiêm 0,1% 1ml – 5ml. Thuốc nhỏ mắt 0,1%.

## 5.7. VITAMIN B<sub>3</sub> (Niacin, acid nicotinic, nicotinamid, vitamin PP)

Niacin là tên gọi để chỉ acid nicotinic và nicotinamid. Acid nicotinic có nhiều trong các loại thực phẩm như thịt, gan, cá, ngũ cốc, các loại đậu,... ở dưới dạng tự do hay kết hợp. Nicotinamid có trong thực phẩm nguồn gốc động vật. Acid amin – tryptophan khi ở trong cơ thể cũng có thể chuyển hóa thành acid nicotinic.

Trong công nghiệp Dược, acid nicotinic được sản xuất từ nicotin – alcaloid của thuốc lá bằng phản ứng oxy hóa. Từ acid nicotinic, với phản ứng với thionyl clorua và ammoniac thì nhận được nicotinamid.



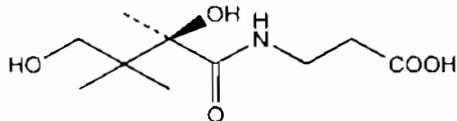
Acid nicotinic ở dưới dạng bột kết tinh trắng, tan trong nước sôi và cồn sôi. Nicotinamid ở dưới dạng bột kết tinh trắng hay tinh thể không màu, dễ tan trong nước và cồn. Trong cơ thể, acid nicotinic và nicotinamid chuyển hóa thành nicotinamid adenin dinucleotid (NAD) và nicotinamid adenin dinucleotid phosphat (NADP), đó là các coenzym rất cần thiết cho sự hô hấp của tế bào, sự chuyển hóa lipid, acid amin, purin và protein. Acid nicotinic còn có tác dụng làm giảm hàm lượng cholesterol và triglycerid trong máu, có tác dụng dẫn mạch ngoại vi. Cả hai được dùng để phòng và điều trị bệnh thiếu vitamin B<sub>3</sub>, bệnh Pellagra là viêm da, ỉa chảy, mất trí nhớ. Acid nicotinic còn được dùng để điều trị bệnh tăng lipid máu – nguy cơ gây bệnh động mạch vành, dùng uống 100 – 500mg/ngày/người lớn. Tiêm 100mg/1ml.

### 5.8. VITAMIN B<sub>5</sub> (Acid pantothenic)

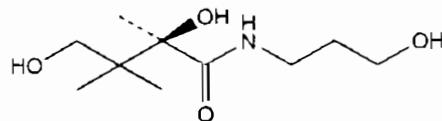
Acid pantothenic, còn gọi là pantothenat hay vitamin B<sub>5</sub>, là một vitamin tan trong nước. Acid này là chất thiết yếu cho một số động vật. Acid pantothenic tham gia vào tổng hợp coenzym A và tham gia vào tổng hợp và chuyển hóa protein, cacbohydrat và lipid. Acid pantothenic có trong ngũ cốc, rau, trứng thịt và sữa ong chúa.

Trong thiên nhiên còn có dạng alcol của acid này, đó là panthenol – provitamin và dạng canxi pantotherat. Chỉ có đồng phân hữu truyền của acid pantothenic là có hoạt tính, đồng phân tả truyền của nó lại có hoạt tính đối kháng với đồng phân hữu truyền.

Acid pantothenic được dùng để điều trị bệnh xoắn tinh hoàn, loét do rái thảo đường, làm giảm lipid máu, làm mau lành vết thương, điều trị nám da.



Acid pantothenic  
(Vitamin B<sub>5</sub>)

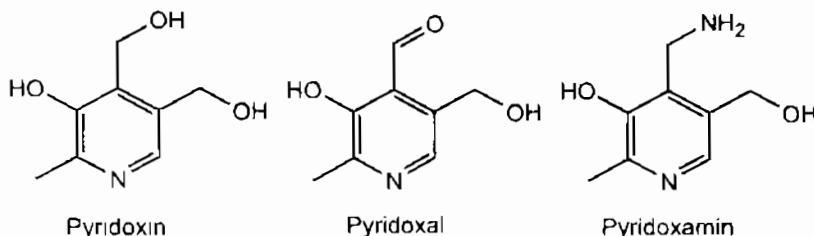


Panthenol  
(Provitamin B<sub>5</sub>)

## 5.9. VITAMIN B<sub>6</sub> (Pyridoxin)

Vitamin B<sub>6</sub> có trong thịt, gan, lúa mỳ, ngũ cốc, đậu và các loại rau. Vitamin B<sub>6</sub> tồn tại dưới 3 dạng: pyridoxal, pyridoxin, pyridoxamin. Khi vào cơ thể, chúng được chuyển hóa thành pyridoxal phosphat. Hai chất này hoạt động như những coenzym. Trong chuyển hóa protein glucid và lipid. Pyridoxin tham gia sinh tổng hợp acid gama aminobutyric (GABA) trong hệ thần kinh trung ương và tham gia tổng hợp hemoglobin.

Năm 1934, Paul Gyorgy (Hungari) đã phát hiện được vitamin B<sub>6</sub>. Năm 1938, Lepkovsky đã chiết xuất được vitamin B<sub>6</sub> từ cám gạo. Năm 1939, Havis và Folkers đã xác định được cấu tạo hóa học của pyridoxin. Năm 1945, Snell đã xác định cấu tạo hóa học của pyridoxal và pyridoxamin.



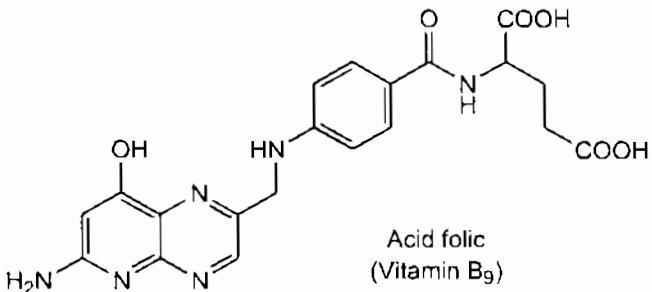
Vitamin B<sub>6</sub> được dùng để phòng và điều trị bệnh thiếu vitamin B<sub>6</sub>. Thiếu vitamin B<sub>6</sub> có thể dẫn đến thiếu máu nguyên bào sắt, viêm dây thần kinh ngoại vi, viêm da tầng bã nhờn, khô nứt môi. Còn dùng cho người nghiện rượu, bong, suy tim, sung huyết, sốt kéo dài, các bệnh ỉa chảy, viêm ruột, các bệnh gan mật, dùng bổ sung cho phụ nữ có thai. Dùng dưới dạng viên nén: 10mg – 500mg.

## 5.10. VITAMIN B<sub>9</sub> (Acid folic)

Năm 1940, R.J. William và cộng sự đã đặt tên vitamin B<sub>9</sub>, acid folic cho một chất có trong lá rau chân vịt.

Năm 1941, Mitchell và các cộng sự đã chiết được vitamin B<sub>9</sub> từ rau chân vịt.

Năm 1943, Bob Stokstad đã chiết được vitamin B<sub>9</sub> tinh khiết và xác định cấu tạo hóa học của vitamin B<sub>9</sub>.



Acid folic còn gọi vitamin B<sub>9</sub> có trong gan, tủy xương, cá, sữa, men bia, nấm, đậu tương, cà chua và một số loài rau xanh. Acid folic ở dưới dạng bột màu vàng hay vàng da cam.

Acid folic khi vào cơ thể được chuyển hóa thành tetrahydrofolat là coenzym của nhiều quá trình chuyển hóa, trong đó có tổng hợp các nucleotid có nhân purin và pyrimidin, do vậy ảnh hưởng lên tổng hợp ADN. Khi có mặt vitamin C, acid folic được chuyển thành leucovorin là chất cần thiết cho việc tổng hợp ADN và ARN.

Acid folic là yếu tố không thể thiếu được cho tổng hợp nucleoprotein và tạo hồng cầu bình thường, thiếu acid folic gây thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, giống như thiếu máu do thiếu vitamin B<sub>12</sub>. Vitamin B<sub>9</sub> dùng để phòng và điều trị bệnh thiếu acid folic, bệnh thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, dùng cho người mang thai. Dùng uống liều 0,4 – 1mg/ngày.

### 5.11. VITAMIN B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin và Hydroxocobalamin)

Cả 2 dạng vitamin B<sub>12</sub> này đều có tác dụng tạo máu. Khi vào cơ thể người chúng tạo thành các coenzym hoạt động là methylcobalamin và 5-deoxyadenosylcobalamin, rất cần thiết cho tế bào sao chép và tăng trưởng. Methylcobalamin rất cần để tạo thành methionin và dẫn chất là adenosylmethionin từ homocysteine.

Ngoài ra, khi nồng độ vitamin B<sub>12</sub> thiếu trong cơ thể sẽ gây ra suy giảm chức năng của một số dạng acid folic cần thiết khác ở trong tế bào. Thiếu vitamin B<sub>12</sub> gây ra hiện tượng bất thường huyết học là do quá trình này. Vitamin B<sub>12</sub> rất cần thiết cho tất cả các mô có tốc độ sinh trưởng tế bào mạnh như các mô tạo máu, ruột non, tử cung.

Thiếu vitamin B<sub>12</sub> cũng gây ra sự phân hủy myelino sợi thần

kinh. Dùng trong điều trị các bệnh về máu, như thiếu máu ác tính tự phát. Lần đầu tiên vitamin B<sub>12</sub> được phân lập từ gan. Và được Dorothy Hodgkin xác định cấu tạo hóa học bằng phổ tia X.

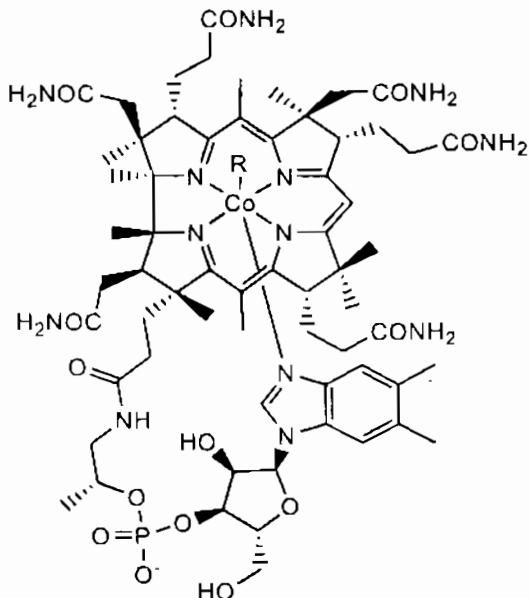
Trong thiên nhiên, vitamin B<sub>12</sub> có trong thịt, trứng, bơ sữa, gan và trong nhiều loại vi sinh vật.

Trong công nghiệp Dược trước đây, vitamin B<sub>12</sub> được sản xuất bằng phương pháp lên men *Streptomyces griseus*, sau đó chiết xuất và tinh chế vitamin B<sub>12</sub>.

Còn hiện nay, sử dụng *Pseudomonas denitrificans* và *Propionibacterium shermanii* cho hiệu suất cao hơn. Vitamin B<sub>12</sub> ở dưới dạng các tinh thể màu đỏ tối, tan được trong nước, cồn, không tan trong chlorofoc. Dùng vitamin B<sub>12</sub> để điều trị thiếu máu, các bệnh do thiếu vitamin B<sub>12</sub>.

Ngoài ra còn dùng vitamin B<sub>12</sub> để điều trị một số bệnh thần kinh như đau dây thần kinh tọa, đau dây thần kinh cổ – cánh tay, đau do các bệnh thần kinh hoặc dùng làm thuốc bổ cho các bệnh nhân ốm yếu, suy kiệt,... Dùng uống có các viên chứa 0,2; 0,5 và 1mg vitamin B<sub>12</sub>. Ống tiêm 1ml chứa 0,2; 0,5; 1mg vitamin B<sub>12</sub>.

Vitamin B<sub>12</sub>



R = 5'-deoxyadenosyl, CH<sub>3</sub>, OH, CN

## 5.12. VITAMIN C (Acid ascorbic)

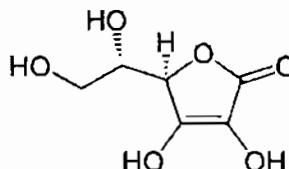
Vitamin C có nhiều trong các loại hoa quả tươi như nước cam, chanh, quýt và có hàm lượng cao trong rau xanh, đặc biệt là súp lơ xanh, cải brussel, cà chua, bưởi. Vitamin C ở dưới dạng kết tinh không màu hoặc hơi vàng, rất dễ tan trong nước.

Cơ thể người không tự sản xuất được vitamin C và được cung cấp vitamin C từ một số thực phẩm. Nếu ăn thiếu vitamin C thì sẽ bị bệnh Scorbust với các triệu chứng:

- Chảy máu chân răng.
- Chàm lành vết thương.
- Các vết thâm tím rộng trên da.
- Dễ bị nhiễm trùng.
- Trầm cảm.

Albert Szent – Gyorgyi phân lập được vitamin C vào năm 1928. Vitamin C cần cho sự tạo thành collagen, tu sửa mô trong cơ thể và tham gia trong một số phản ứng oxy hóa – khử. Vitamin C có hoạt tính chống oxy hóa rất cao.

Vitamin C tham gia trong quá trình chuyển hóa phenylalanin, histamin, sắt và một số hệ thống enzym chuyển hóa thuốc, trong sử dụng cacbohydrat, trong tổng hợp lipid và protein, trong chức năng miễn dịch, trong đề kháng với nhiễm khuẩn, trong việc bảo vệ sự toàn vẹn của mạch máu và trong hô hấp tế bào.



Acid ascorbic

Thiếu vitamin C dẫn đến bệnh Scorbust, trong đó có sự sai sót tổng hợp collagen với biểu hiện không làm lành vết thương, khiếm khuyết về cấu tạo răng, vỡ mao mạch gây nhiều đốm xuất huyết, đám bầm máu, chảy máu dưới da và niêm mạc (thường là chảy máu lợi). Vitamin C được dùng để phòng và điều trị bệnh thiếu vitamin C.

Do có tính chống oxy hóa mạnh nên vitamin C được dùng để

phòng và điều trị cúm, có tác dụng phá hủy các gốc tự do có hại cho cơ thể. Thường được dùng phối hợp với vitamin A, β-caroten, lycopene và selen. Dùng uống từ 50 – 1.000mg/ngày cho người lớn.

Trong công nghiệp Dược, vitamin C được tổng hợp từ glucose bằng một số phản ứng hóa học và một phản ứng chuyển hóa vi sinh vật. Dùng vitamin C để phòng và chữa bệnh Scorbust, các chứng chảy máu do thiếu vitamin C, tăng cường sức đề kháng chống các loại vi khuẩn, chống nhiễm độc, mệt mỏi, thiếu máu, dị ứng,... Uống 0,2 – 0,5g/ngày.

### CÂU HỎI ÔN TẬP CHƯƠNG 5

1. Tại sao lại gọi là các chất vitamin? Có mấy nhóm vitamin khác nhau và độ hòa tan?
2. Có mấy loại vitamin A? Loại nào được ghi trong các Dược điển? Công dụng của vitamin A. Các phản ứng phụ.
3. Có mấy loại vitamin D? Công dụng của chúng.
4. Vitamin E có trong các loại cây cỏ nào? Tại sao vitamin E thiên nhiên lại có hiệu lực sinh học tốt hơn vitamin E tổng hợp?
5. Công dụng của vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>.
6. Có mấy chất được gọi là vitamin B<sub>5</sub>, công dụng của chúng?
7. Các vitamin điều trị bệnh thiếu máu là các vitamin gì?
8. Vai trò tác dụng của vitamin C đối với cơ thể con người.

## GIỚI THIỆU CHUNG

Các kháng sinh là một nhóm thuốc thiết yếu trong y học hiện đại. Nhờ các thuốc kháng sinh mà y học đã có thể loại bỏ được các dịch bệnh nguy hiểm như dịch hạch, tả, thương hàn và điều trị hiệu quả nhiều loại bệnh gây ra bởi các vi khuẩn.

Đối với các nước nghèo, các thuốc kháng sinh giữ một vị trí rất quan trọng vì ở các nước này do điều kiện vệ sinh yếu kém và mức sống còn thấp nên thường xảy ra các vụ dịch ỉa chảy, kiết lỵ, nhiễm khuẩn hô hấp,...

Theo các số liệu thống kê mới nhất thì các chất kháng sinh chiếm khoảng 10% tổng số thuốc sử dụng trên toàn thế giới (tính trên cơ sở giá trị tiền thuốc bằng đôla Mỹ). Nhóm thuốc quan trọng nhất trong các thuốc kháng sinh hiện nay là các cephalosporin. Nhóm này được xếp thứ 7 trong tổng số 10 loại thuốc dùng nhiều nhất trên thế giới với doanh số 7,2 tỷ đôla năm 1999, sau đó là các thuốc penicilin và các nhóm kháng sinh khác. Nếu tính gộp các kháng sinh  $\beta$ -lactam bao gồm các cephalosporin và các penicillin và một số chất khác thì nhóm này chiếm khoảng 60% tổng số các thuốc kháng sinh dùng trên thế giới. Theo báo SCRIF (30/02/2001) thì doanh số dược phẩm kháng sinh toàn thế giới năm 2000 là 317,2 tỷ đôla Mỹ, trong đó doanh số của các khu vực và các nước như sau:

Các khu vực và các nước	Doanh số dược phẩm (tỷ đôla Mỹ)	Doanh số thế giới (tỷ lệ %)
Bắc Mỹ	152,8	48,2
Châu Âu	75,3	23,7
Nhật	51,5	16,2
Mỹ Latinh	18,9	6,0
Châu Á (trừ Nhật), châu Phi và Úc	18,7	5,9
Tổng cộng	317,2	100

Ở nước ta, có một số tài liệu công bố các kháng sinh chiếm 25 – 30% tổng số thuốc sử dụng hàng năm. Hiện chưa có một tài liệu chính xác nào công bố về việc điều tra chi tiết vấn đề này nhưng chắc chắn các thuốc kháng sinh là các thuốc được sử dụng nhiều nhất ở nước ta và ở các nước đang phát triển. Còn ở Bắc Mỹ, Tây Âu và Nhật Bản,... thì các nhóm thuốc sử dụng nhiều nhất lại là các thuốc điều trị tim mạch, các thuốc điều trị các bệnh thần kinh – tinh thần, thuốc chống loét và các thuốc giảm béo. Trong tài liệu này chúng tôi sẽ trình bày tổng quan về các chất kháng sinh, trong đó trình bày tương đối chi tiết về nguồn gốc, bản chất hóa học, các phương pháp sản xuất và công dụng của từng nhóm kháng sinh, đặc biệt đi sâu hơn vào các nhóm kháng sinh  $\beta$ -lactam, đồng thời trình bày tổng quan về tình hình sản xuất, phân phối các thuốc kháng sinh trên thế giới và ở Việt Nam, kinh nghiệm sản xuất kháng sinh của một vài nước.

### 6.1. CÁC KHÁNG SINH BETALACTAM ( $\beta$ -lactam)

Năm 1928, trong phòng thí nghiệm vi khuẩn học của Bệnh viện Mary ở Luân Đôn (Vương quốc Anh), nhà bác học Fleming đã tình cờ phát hiện một sự kiện mới lạ, đó là vòng vi khuẩn trên môi trường nuôi cấy vi khuẩn gây bệnh được tạo ra bởi một loại nấm mốc *Penicillium notatum* từ không khí rơi vào đĩa nuôi cấy vi khuẩn.

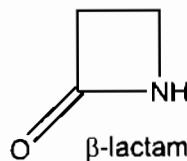
Fleming đã tách riêng loại nấm mốc đó và nuôi cấy chúng trong các môi trường khác nhau và sau đó xác định được rằng, các dịch nuôi cấy *Penicillium notatum* có hoạt tính kháng nhiều loại vi khuẩn gây bệnh. Từ môi trường nuôi cấy *Penicillium notatum*, ông và các cộng sự đã tách riêng được một chất màu trắng có hoạt tính kháng sinh rất mạnh và ông đặt tên chất đó là penicillin. Nhưng ông chưa tinh chế được chất này vì thời kỳ đó chưa đủ điều kiện để nuôi cấy một lượng lớn nguyên liệu.

Phải chờ đến năm 1941, các nhà bác học Anh là Abraham, Chain và Florey mới tinh chế được penicillin dưới dạng ổn định và nghiên cứu được phương pháp lên men để điều chế được đủ lượng cần thiết

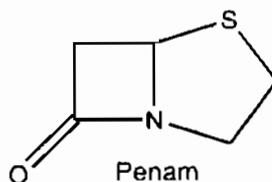
cho việc thử lâm sàng điều trị hiệu nghiệm các bệnh nhiễm khuẩn, đã tạo điều kiện nhanh chóng cho việc đầu tư nghiên cứu sản xuất penicillin ở quy mô công nghiệp. Năm 1943, penicillin đã được sản xuất ở quy mô lớn ở Mỹ để phục vụ chữa trị các bệnh nhiễm khuẩn cho thương bệnh binh trong thế chiến thứ hai. Sau đó Nga và một số nước khác cũng đã sản xuất được penicillin G và penicillin V.

Việc phát minh ra penicillin là một bước ngoặt quan trọng trong lĩnh vực y học thế giới. Do các đóng góp to lớn đó Fleming và các nhà khoa học Anh đã được nhận giải Nobel.

Nghiên cứu bản chất hóa học của penicillin, đã xác định chúng có khung cơ bản là một vòng  $\beta$ -lactam, là một amid vòng 4 cạnh.

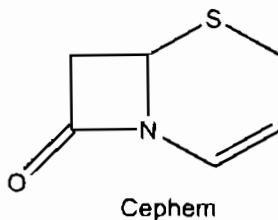


Vòng này được gắn với một vòng thiazolidin tạo thành khung penam.



Năm 1945, Brotzu (Ý), từ nguồn nước biển ở gần Sandair đã phân lập được chủng vi sinh vật *Cephalosporium acremonium*. Đã xác định được dịch lọc của môi trường nuôi cấy nấm này có tác dụng ức chế sự phát triển của tụ cầu vàng và dịch chiết này có tác dụng điều trị bệnh nhiễm khuẩn do tụ cầu vàng và bệnh thương hàn ở người.

Năm 1948, Abraham và cộng sự đã tách chiết được kháng sinh cephalosporin C từ môi trường nuôi cấy nấm này và sau đó đã xác định cephalosporin C cũng có chứa nhân  $\beta$ -lactam trong cấu trúc phân tử của nó ở dạng kết hợp với một vòng dihydrothiazin thành khung cephem.



Ngoài hai nhóm trên còn có các kháng sinh khác có chứa vòng  $\beta$ -lactam như các chất carbapenem, các chất monobactam.

Sau đây xin trình bày chi tiết từng nhóm đó của các kháng sinh  $\beta$ -lactam.

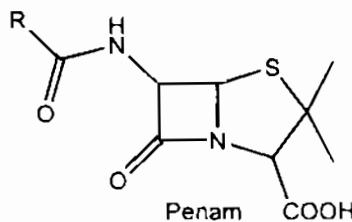
### 6.1.1. Các chất penicillin

Có nhiều chất penicillin tự nhiên được tách chiết từ môi trường nuôi cấy nấm penicillium mà nay được gọi là *Penicillium chrysogenum*. Trong đó quan trọng nhất là penicillin G được dùng làm thuốc tiêm dưới dạng muối natri hay kali tan được trong nước và penicillin V được dùng làm thuốc uống.

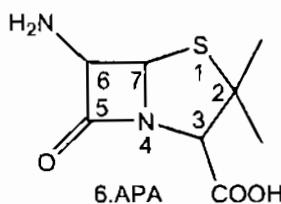
Hai chất penicillin này có cấu tạo hóa học như sau:

Penicillin G (benzylpenicillin) với R =  $C_6H_5CH_2$ .

Penicillin V (phenoxy methyl penicillin) có R =  $C_6H_5-O-CH_2$ .

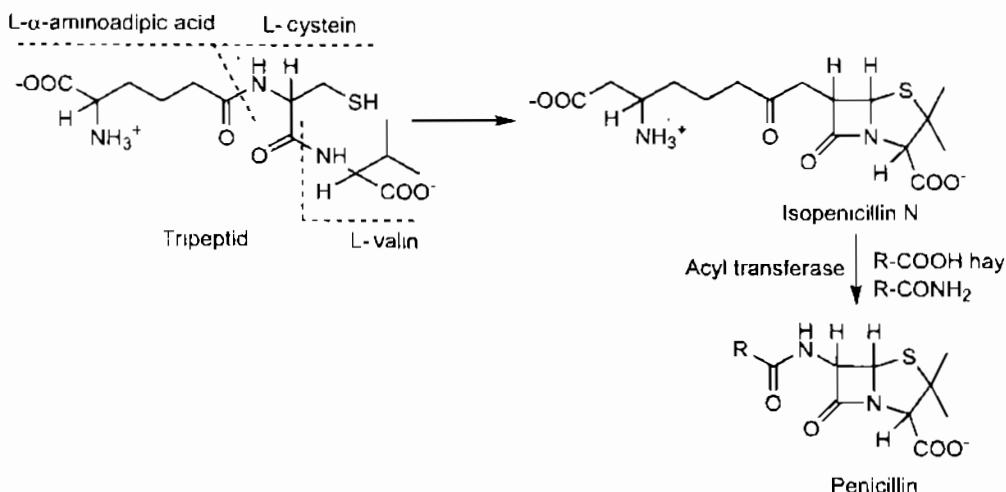


Cả hai chất này đều có một phần chung là acid 6-amino penicillanic (6-APA).



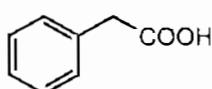
– Các phương pháp sản xuất penicillin G và penicillin V:

Trong môi trường nuôi cấy chủ yếu có cao ngô hay glucose, *Penicillium notatum* phát triển và tạo thành các penicillin theo sơ đồ sau:

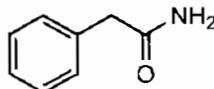


### Sinh tổng hợp penicillin bởi *Penicillium notatum*

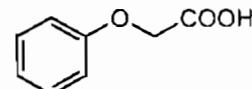
Như vậy, các penicillin được sinh tổng hợp từ tripeptid để tạo thành isopenicilin N, chất này dưới tác dụng của enzym acyltransferase và có sự có mặt của acid phenylacetic hay amid của nó thì sẽ tạo thành penicillin G, còn khi có mặt acid phenoxyacetic thì sẽ tạo thành penicillin V.



Acid phenylacetic



Acid aminophenylacetic



Acid phenoxyacetic

Các chất trên được gọi là các tiền chất nếu bổ sung amid phenylacetic vào môi trường nuôi cấy thì sẽ sinh tổng hợp ra penicillin G, còn nếu bổ sung acid phenoxyacetic thì sẽ nhận được penicillin V.

Do việc chọn giống dột biến, cải tiến quy trình và phương pháp nuôi cấy nên trong công nghiệp, hàm lượng penicillin G nhận được trong 1 lít môi trường nuôi cấy ngày càng tăng. Vào khoảng thập kỷ 80 của thế kỷ trước thì chỉ đạt 20g/lít và cho đến nay đã đạt trên 40 – 50g/lít.

Những nước sản xuất nhiều penicillin tự nhiên hiện nay là: Hà Lan (15.000 tấn/năm), Trung Quốc (34.000 tấn/năm), sau đó là Ấn Độ, Mỹ, Anh, Đức, Pháp, Brazil, Tây Ban Nha, Ai Cập, Ba Lan, Bungaria,...

Sản lượng tổng cộng hơn 65.000 tấn/penicillin năm trên phạm vi trên toàn thế giới. Ví dụ: tập đoàn DSM (Hà Lan), một trong những xí nghiệp sản xuất chính penicillin ở thành phố Delf có các nồi lên men dung tích 700m<sup>3</sup> mà cách đây 1/4 thế kỷ, mỗi ngày đã sản xuất được 5 tấn penicillin.

Sản lượng lớn penicillin chủ yếu được dùng để bán tổng hợp các penicillin bán tổng hợp và các cephalosporin bán tổng hợp trong y học và thú y chỉ dùng một lượng nhỏ. Penicillin G natri, penicillin G kali để làm thuốc tiêm và penicillin V để làm thuốc uống.

Theo quy định quốc tế:

1mg penicillin G natri có 1.667 đơn vị quốc tế (UI).

1mg penicillin G kali có 1.530 UI.

Penicillin G và penicillin V có tác dụng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn bởi một số vi khuẩn Gram dương như tụ cầu, liên cầu, phế cầu, trực khuẩn và một số vi khuẩn Gram âm. Chúng còn có tác dụng điều trị bệnh giang mai do xoắn khuẩn gây ra.

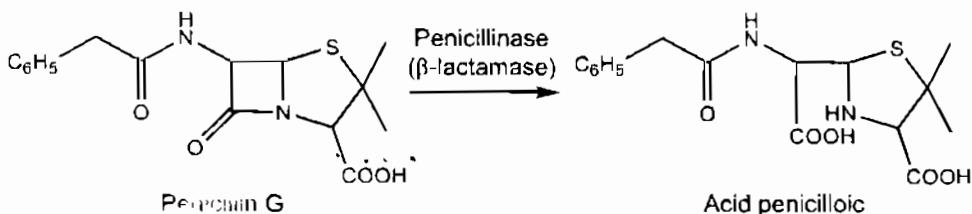
Thường dùng dưới dạng tiêm bắp người lớn, mỗi lần tiêm 1/2 – 1 triệu đơn vị quốc tế, ngày tiêm 2 – 4 lần. Trường hợp nặng như bệnh viêm màng não thì tiêm đến 20 triệu đơn vị penicillin G natri (hay kali) ngày. Penicillin G không dùng uống vì bị phân hủy trong đường tiêu hóa.

Penicillin V bền trong đường tiêu hóa nên được dùng uống song hoạt tính kém hơn penicillin G, người lớn ngày uống 1,5 – 2g chia làm 3, 4 lần. Qua sử dụng đã phát hiện ra penicillin tự nhiên có nhiều nhược điểm như sau:

- Gây dị ứng, sốc, nhiều trường hợp bị tử vong sau khi nồi mẩn, viêm tụ huyết ở xung quanh nốt tiêm và lan ra toàn thân, vì vậy bắt buộc phải thử tết (test) dị ứng trước khi tiêm cho bệnh nhân.

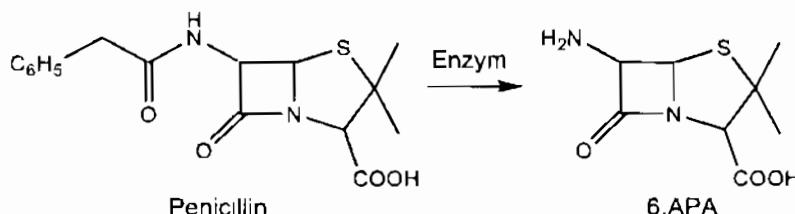
- Ít tác dụng với các bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn Gram âm.

- Nhanh chóng bị nhờn thuốc, kháng thuốc do các loại vi khuẩn, ví dụ: tụ cầu vàng tiết ra enzym penicillinase, enzym này sẽ cắt vòng lactam và chuyển penicillin thành chất không có tác dụng.



Acid penicilloic không có hoạt tính. Nhằm cải thiện hoạt tính, các nhà khoa học đã gắn kết các mạch nhánh khác nhau vào phần 6-APA để nhận được các penicillin bán tổng hợp có tác dụng mạnh hơn, phổ tác dụng rộng hơn, có hiệu quả điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn Gram âm nguy hiểm gây ra cũng như các chất có hoạt tính cao khi dùng uống.

6-APA cũng có trong môi trường nuôi cấy *Penicillium chrysogenum* nhưng với hàm lượng rất thấp. Trong công nghiệp, 6-APA trước hết được điều chế từ penicillin G bằng phương pháp hóa học, nhưng sau đó chủ yếu bằng enzym deacylase. Phương pháp này cho hiệu suất cao và công nghệ đơn giản, giá thành hạ.



Sau đó gắn các gốc acyl R khác nhau vào 6-APA thì sẽ nhận được các penicillin bán tổng hợp.

– Các penicillin bán tổng hợp bao gồm các nhóm sau:

+ Các penicillin bán tổng hợp nhóm 1 có phổ hoạt tính hẹp như penicillin tự nhiên, bao gồm:

Phenetilin, propicillin, phenbenicillin, trên cơ sở cải tiến cấu tạo của penicillin V.

Aidocillin, clometocillin, trên cơ sở cải tiến cấu tạo của penicillin G.

Chúng chủ yếu có tác dụng với các vi khuẩn Gram dương như liên cầu, tụ cầu không có khả năng tiết ra các penicillinase và một số nhỏ vi khuẩn Gram âm như lậu cầu.

Cấu tạo hóa học của một số penicillin bán tổng hợp:

R		
Nhóm 1		
	Phenetinillin	Phổ kháng sinh hẹp (chủ yếu là chống các vi khuẩn gram dương và bị phá hủy bởi penicillinase)
	Azidocillin	
Nhóm 2		
	Methicillin	Phổ kháng sinh hẹp chống lại được các vi khuẩn sinh penicillinase
	Oxacillin ( $R_2 = R_3 = H$ )	
	Cloxacillin ( $R_2 = Cl, R_3 = H$ )	
	Dicloxacillin ( $R_2 = R_3 = Cl$ )	
	Nafticillin	
Nhóm 3		
	Ampicillin	Phổ kháng sinh rộng chống lại các tụ cầu kháng penicillin G
	Amoxicillin	
	Carbenicillin	
	Ticarcillin	
	Azlocillin	

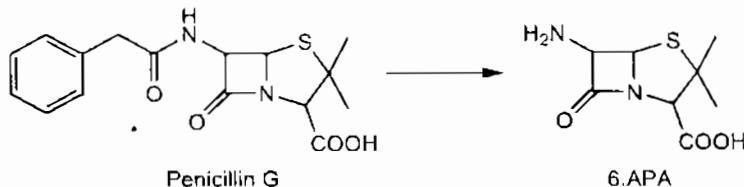
+ Các penicillin bán tổng hợp nhóm 2 như các dẫn chất: meticillin, oxacillin, ancillin, nafticillin

Có tác dụng phổ hẹp như nhóm 1 nhưng có ưu điểm là kháng lại enzym penicillinase do vậy được dùng để điều trị các bệnh do vi khuẩn đã nhòn penicillin nhóm 1 gây ra. Trong đó có một số có hoạt tính cao khi dùng uống như oxacillin, cloxacillin,...

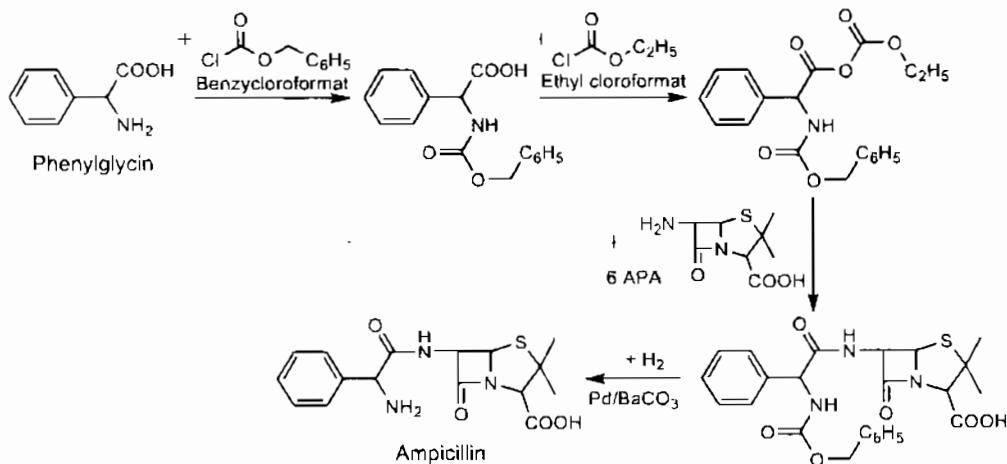
+ Các penicillin bán tổng hợp nhóm 3 như: ampicillin, amoxicillin, carbenicillin, azlocillin.

Là các chất có phổ tác dụng rộng lên nhiều loại vi khuẩn Gram dương, vi khuẩn Gram âm và vững bền trong đường tiêu hóa. Các penicillin bán tổng hợp nhóm 3 được dùng để điều trị các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp, tiết niệu, sinh dục và nhiễm khuẩn máu.

Các chất này được bán tổng hợp từ 6-APA bằng các phương pháp hóa học. Ví dụ: để sản xuất ampicillin thì tiến hành các bước bán tổng hợp như sau:

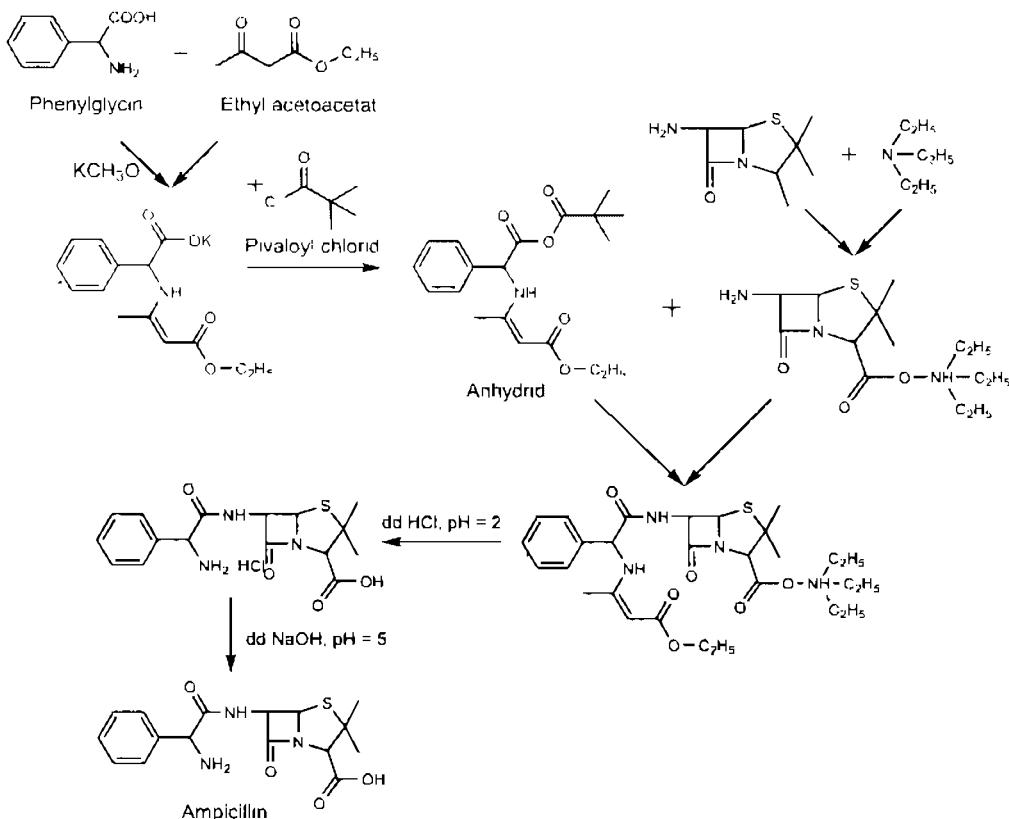


Phương pháp A:

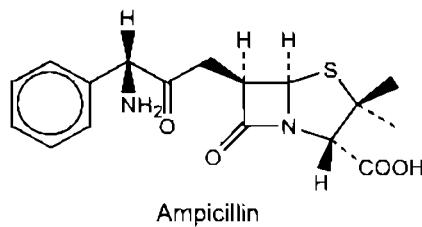


Sau đó phương pháp này được cải tiến cho đơn giản và đạt hiệu suất cao hơn như sau:

## Phương pháp B:



Về cấu hình không gian, ampicillin có cấu trúc như sau:



Phương pháp này hiện được ứng dụng ở nhiều nước. Do cải tiến được phương pháp và quy trình sản xuất nên giá ampicillin ngày càng xuống thấp. Nếu cách đây 10 năm, giá 1kg ampicillin là hơn 500 USD, thì năm 2002 chỉ còn 30 USD và năm 2003 xuống còn 24 USD. Một trong những yếu tố tác động đến giá ampicillin là một số nước tiên tiến đã sử dụng enzym để nối ghép 6-APA với phenylglycin chỉ trong một phản ứng chuyển hóa sinh học với hiệu suất cao.

– Nhờ thêm nhóm  $-NH_2$  ở mạch nhánh nên ampicillin và các chất cùng nhóm rất bền vững trong môi trường acid nên dùng uống rất thuận lợi, chúng lại có phổ kháng khuẩn rộng nên được dùng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn:

- + Đường tiêu hóa.
- + Tai mũi họng, răng hàm mặt.
- + Thận và tiểu tiện.
- + Phụ khoa.
- + Đường tiêu hóa và mật.
- + Não.
- + Nhiễm khuẩn máu và nội mạc cơ tim.

Khi tiêm thì dùng dạng muối natri. Liều dùng uống 2g/ngày cho người lớn chia làm 2 lần ngày, tiêm bắp 2g/ngày, tiêm truyền tĩnh mạch 2 – 12g/ngày.

*Amoxicillin* có thêm 1 nhóm  $-OH$  đính ở vị trí para của nhân phenyl của ampicillin. Amoxicillin có hoạt tính mạnh hơn ampicillin và có công dụng tương tự.

Các kháng sinh nhóm này có nhược điểm là nhanh chóng bị phá hủy bởi các vi khuẩn có khả năng tạo  $\beta$ -lactamase (penicillinase) và enzym này sẽ phá hủy các phân tử ampicillin, amoxicillin trong cơ thể.

Vì vậy, đã có tình trạng nhòn thuốc, kháng thuốc này ở các cơ sở điều trị ở nước ta và trong các trường hợp đó phải sử dụng tới các cephalosporin bán tổng hợp hay một số kháng sinh khác và đặc biệt là các chất ức chế  $\beta$ -lactamase.

### 6.1.2. Các cephalosporin

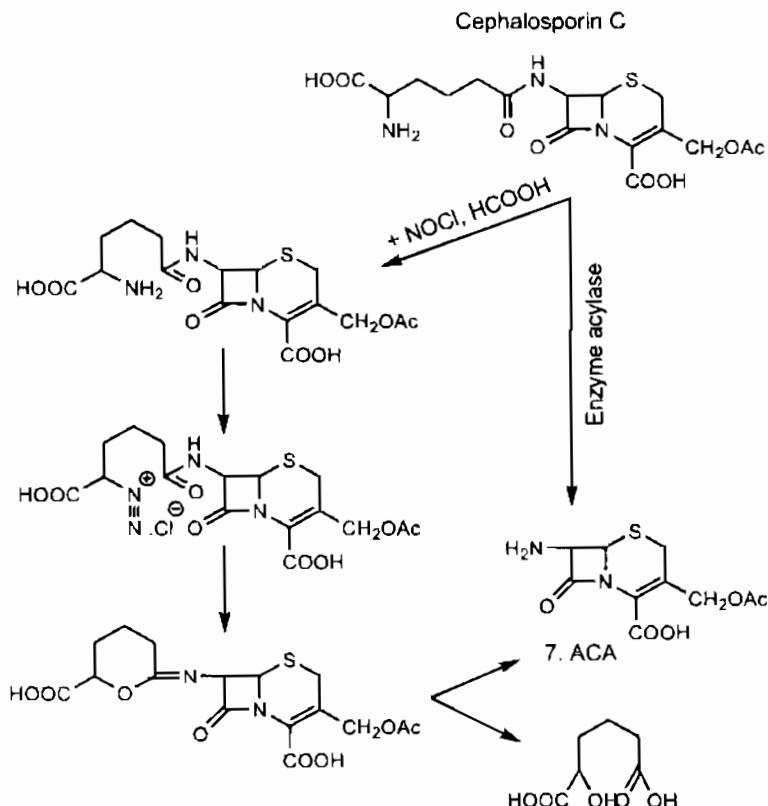
– Như đã trình bày ở trên, sau phát hiện của Brotzu thì năm 1948, Abraham và Newton ở Oxford (Anh) đã chiết được các kháng sinh từ môi trường nuôi cấy nấm *Cephalosporium* mà nay được gọi là *Acremonium chrysogenum*. Đó là:

- + Cephalosporin P<sub>1</sub>: có cấu trúc steroid và hoạt tính kháng sinh yếu.
- + Cephalosporin N: có cấu trúc penam như penicillin.
- + Cephalosporin P<sub>1</sub>: có chứa vòng dihyrothiazin trong khung cephem.
- + Cephalosporin C.

Đã xác định cephalosporin C không có hoạt tính kháng sinh cao nhưng có tác dụng lên tụ cầu sinh  $\beta$ -lactamase. Đem cắt mạch nhánh thì nhận được acid 7-aminocephalosporanic (7.ACA) từ cephalosporin C và từ 7.ACA đã bán tổng hợp được nhiều kháng sinh mới có giá trị hiệu quả ở lâm sàng.

Woodward và các cộng sự đã điều chế được cephalothin từ 7.ACA và chất này nhanh chóng được đưa vào sản xuất và sử dụng trong y học.

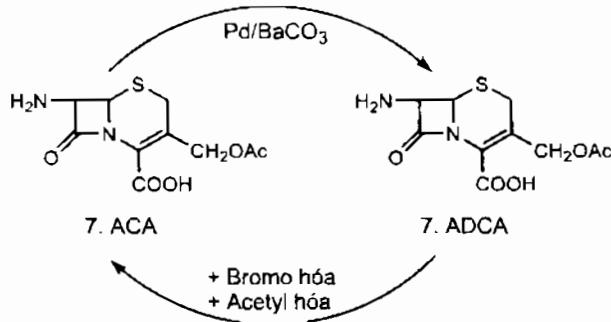
*Acremonium chrysogenum* được nuôi cấy chìm trong các nồi lên men dung tích 100 – 200m<sup>3</sup>. Trước đây khoảng 10 năm, hàm lượng cephalosporin C đạt được 20 – 25g/lít môi trường nuôi cấy. Gần đây đã đạt được 27g/lít. Cephalosporin C được chuyển thành 7.ACA chủ yếu bằng phương pháp hóa học như sau:



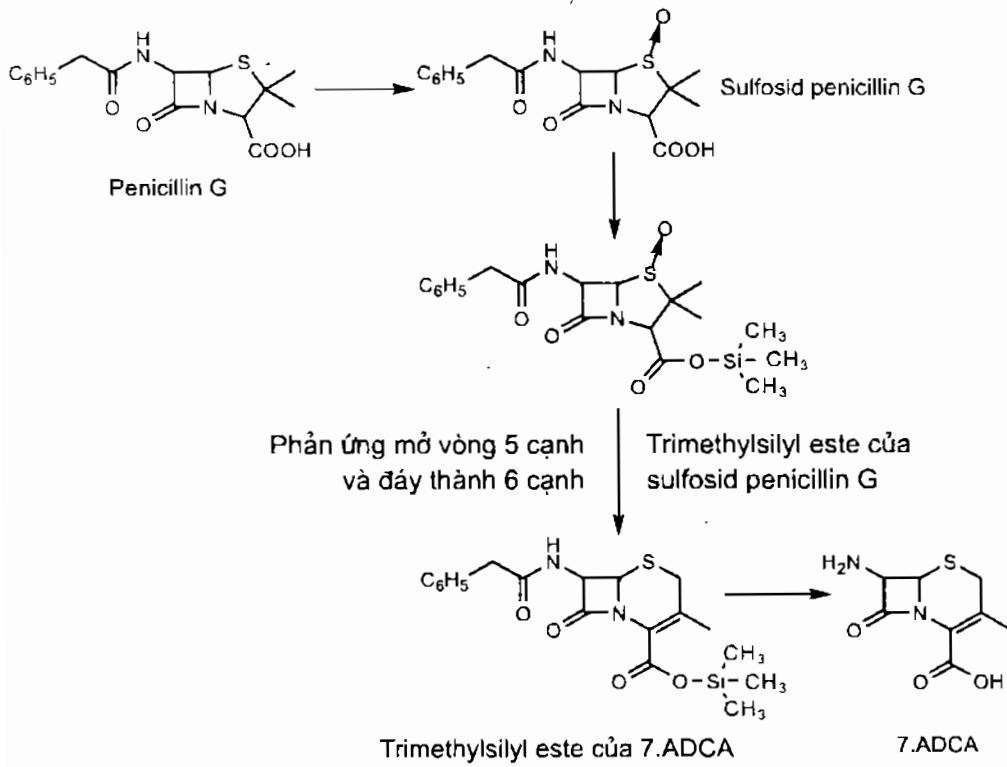
Gần đây một số nước đã sử dụng enzym để chuyển hóa cephalosporin C thành 7.ACA có hiệu suất cao. Năm 2005, cả thế giới sản xuất 6.000 tấn 7.ACA, riêng Trung Quốc sản xuất 1.600 tấn.

Nếu loại nhóm acetoxy ở nhóm thế C<sub>3</sub> của 7.ACA thì sẽ nhận được acid 7.amino desacetyl cephalosporanic (7.ADCA) bằng phản ứng hydrogen hóa xúc tác.

Mặt khác, từ 7.ADCA, bằng phản ứng bromo hóa ở -CH<sub>3</sub> (C=). sau đó actetyl hóa thì nhận được 7.ACA.

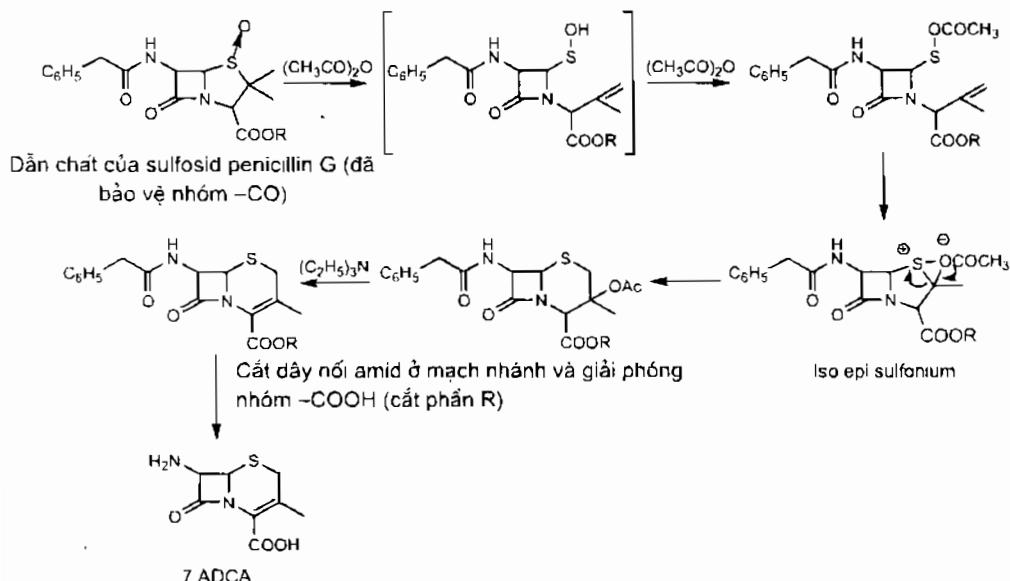


Bằng 7 phản ứng hóa học lại chuyển được penicillin G thành 7.ADCA và như vậy ngoài 7.ACA, thì 7.ADCA là nguyên liệu trung gian rất quan trọng để sản xuất các cephalosporin bán tổng hợp.

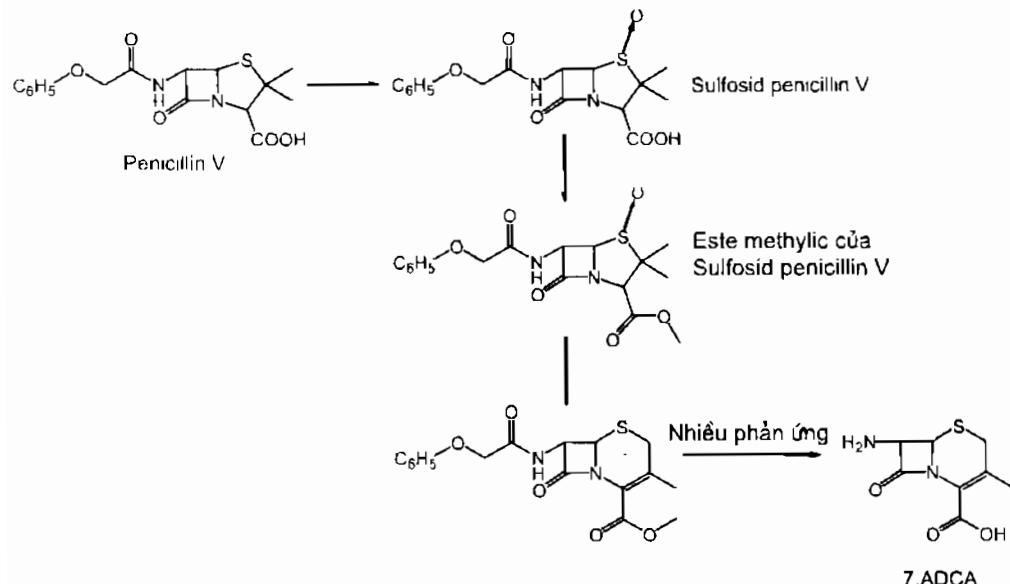


**Bán tổng hợp 7.ADA từ Penicillin G.**

Quá trình mở rộng vòng 5 cạnh thành 6 cạnh diễn ra như sau:

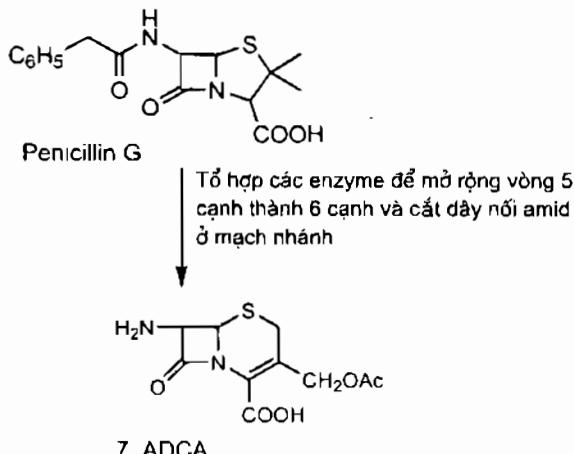


Trong công nghiệp Dược phẩm còn sử dụng penicillin V để bán tổng hợp 7.ADCA.



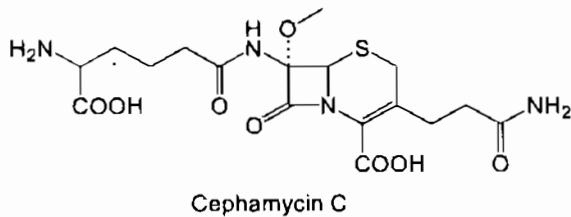
Năm 2000, tập đoàn PSM Hà Lan đã khánh thành phân xưởng mới sản xuất 900 tấn 7.ADCA thẳng từ penicillin G bằng tổ hợp enzym với giá thành 100 triệu Euro. Đây là phân xưởng mới đầu tiên

sản xuất 7.ADCA bằng công nghệ sinh học mà không phải sử dụng 7 phản ứng hóa học.



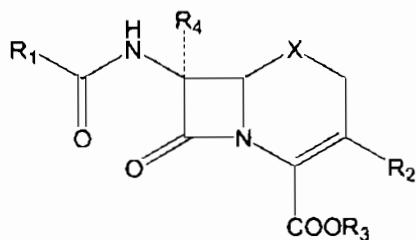
Các cephalosporin bán tổng hợp được thay thế những vị trí khác nhau ở  $R_1$  (mạch nhánh) và  $R_2$  ở vị trí  $C_3$ , ngoài ra còn có một số cephalosporin có chứa nhóm thế  $-OCH_3$  ở vị trí 7.

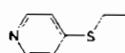
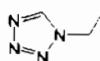
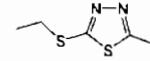
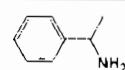
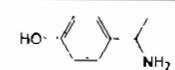
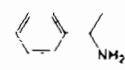
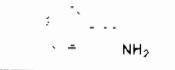
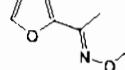
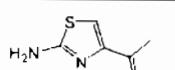
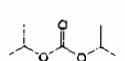
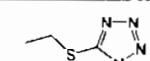
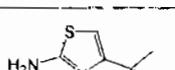
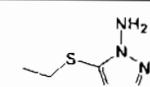
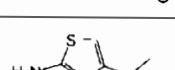
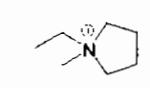
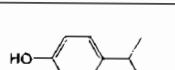
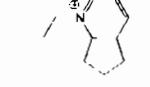
Đó là cephalexin C. Lần đầu đã chiết được cephalexin C từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces lactamurans* với cấu tạo hóa học như sau:



Trên cơ sở cải tiến một phần cấu tạo hóa học của chất này, đã nhận được một số chất bán tổng hợp (cefoxitin, cefotetan, cefometazol) có hiệu quả điều trị tốt như các cephalosporin bán tổng hợp khác.

#### Cấu tạo hóa học của các cephalosporin bán tổng hợp



TT	Tên	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X
1	Cefalothin		-CH <sub>2</sub> OAc	H	H	S
	Cefapirin		-CH <sub>2</sub> OAc	H	H	S
	Cefazolin			H	H	S
	Cefalexin		-CH <sub>3</sub>	H	H	S
	Cefadroxil		-CH <sub>3</sub>	H	H	S
	Cefradin		-CH <sub>3</sub>	H	H	S
2	Cefaclor		-Cl	H	H	S
	Cefprozil		-CH=CHOH <sub>3</sub>	H	H	S
	Loracarbef		-Cl	H	H	CH <sub>2</sub>
	Cefuroxim		CH <sub>2</sub> O.CONH <sub>2</sub>	H	H	S
	Cefpodoxim		-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		H	S
	Cefamandrol			H	H	S
3	Låtamoxef			H	H	S
4	Cefepim			H	H	S
	Cefpirom			H	H	S

Tóm lại, tuyệt đại bộ phận các cephalosporin bán tổng hợp có dị tố S ở vị trí 5.

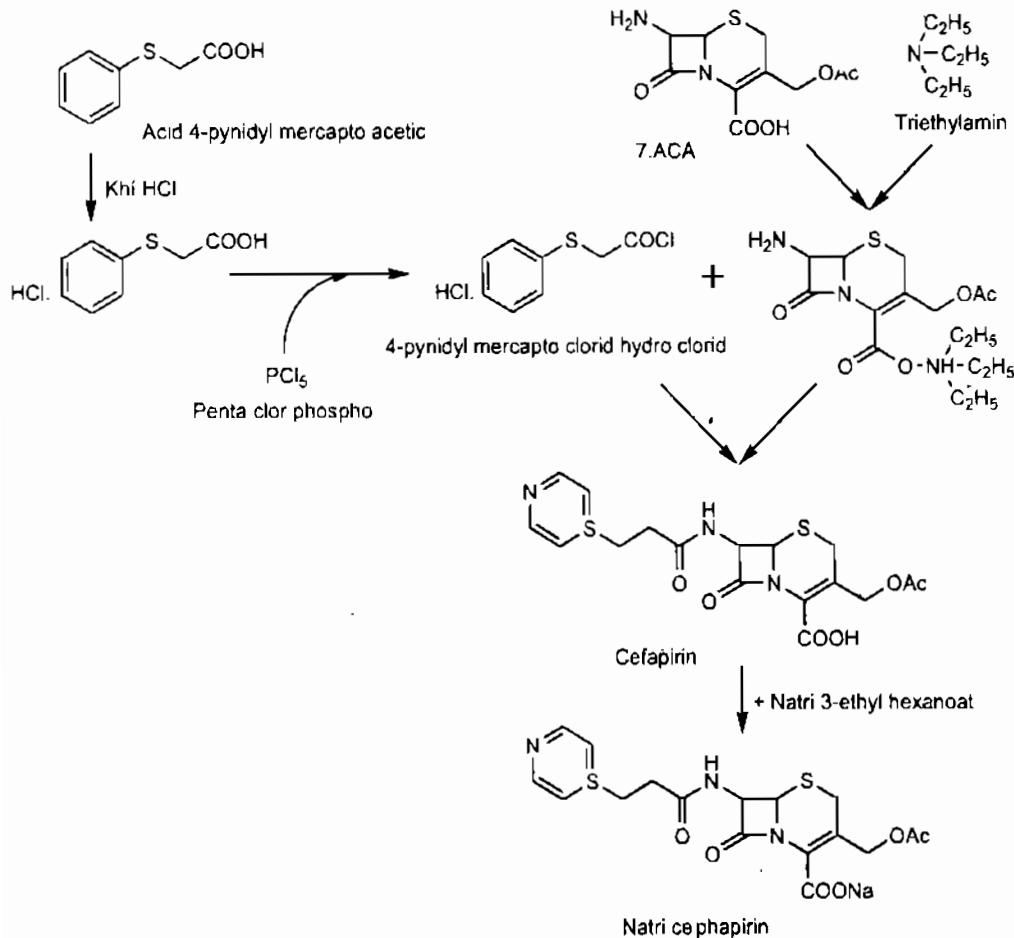
Ngoài ra còn có một số chất như lataanocef ở vị trí 5 thuộc nhóm oxacaphem và loracarbef có nhóm  $-NH_2$  ở vị trí 5 thuộc nhóm carbacephem. Những chất này cùng với các chất có chứa dị tố S nhưng lại có nhóm  $-CH_3$  ở vị trí thứ 7 thì không được xếp vào các chất cephalosporin chính hiệu.

TT	Tên	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	X
1	Cefoxitin		$-CH_2OCONH_2$	H	$-OCH_3$	S
	Cefotetan			H	$-OCH_3$	S
2	Cefotaxim		$-CH_2OAc$	H	H	S
	Cefixim		$-C=CH_2$	H	H	S
	Cefoperazon			H	H	S
	Ceftizoxim		H	H	H	S
	Ceftriaxon			H	H	S
	Ceftazidim			H	H	S
	Cefmetazol	$NCCH_2SCH_2^-$		S	$-OCH_3$	S

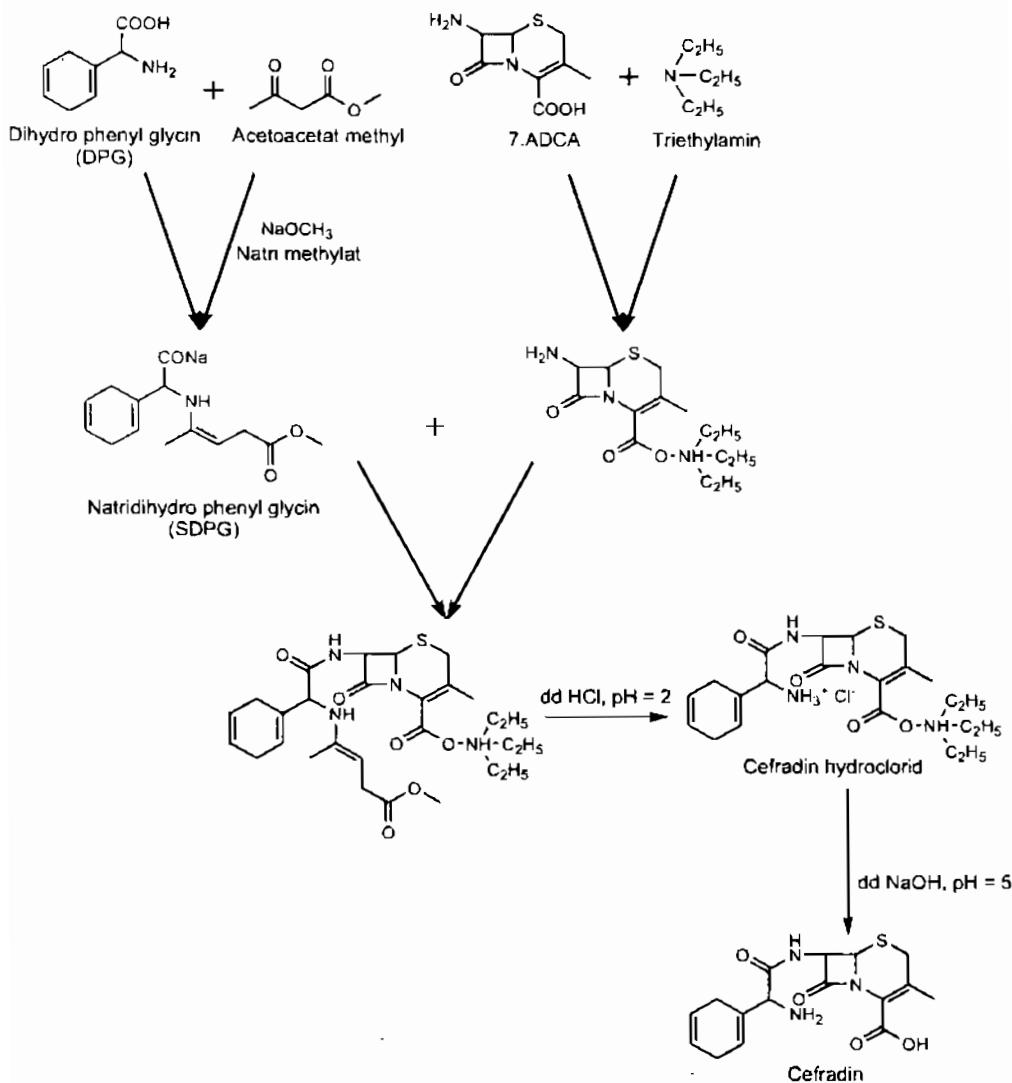
– Sau đây xin trình bày một số quy trình bán tổng hợp các kháng sinh cephalosporin thế hệ 1, thế hệ 2 và thế hệ 3 từ 7.ACA và 7.ADCA như là cefalothin, cefradin thế hệ 1, cefuroxim natri thế hệ 2, cefotaxim natri thế hệ 3.

Các phương pháp hóa học này đang được dùng để sản xuất ở nhiều nước, nhưng hiện tại một số hãng dược phẩm hàng đầu cũng đã sản xuất nhiều cephalosporin bán tổng hợp bằng phương pháp sử dụng enzym acyl hóa để thay thế các phương pháp hóa học phức tạp và giá thành cao hơn. Hơn nữa, phương pháp dùng enzym còn giúp cho các nhà máy chi phí ít hơn cho việc xử lý các chất thải hóa học độc hại.

### Bán tổng hợp Cephapirin

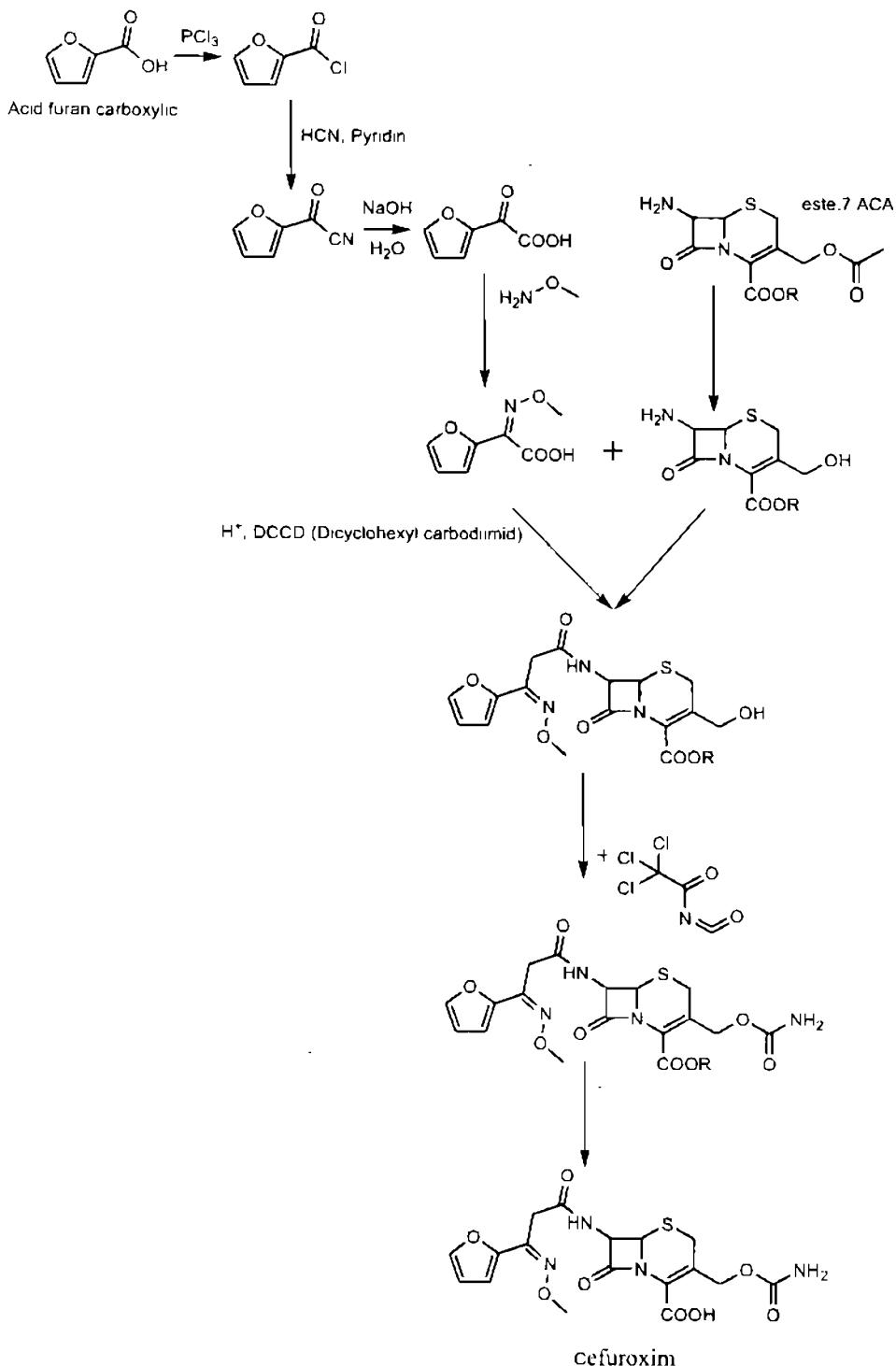


## Bản tổng hợp Cefradin

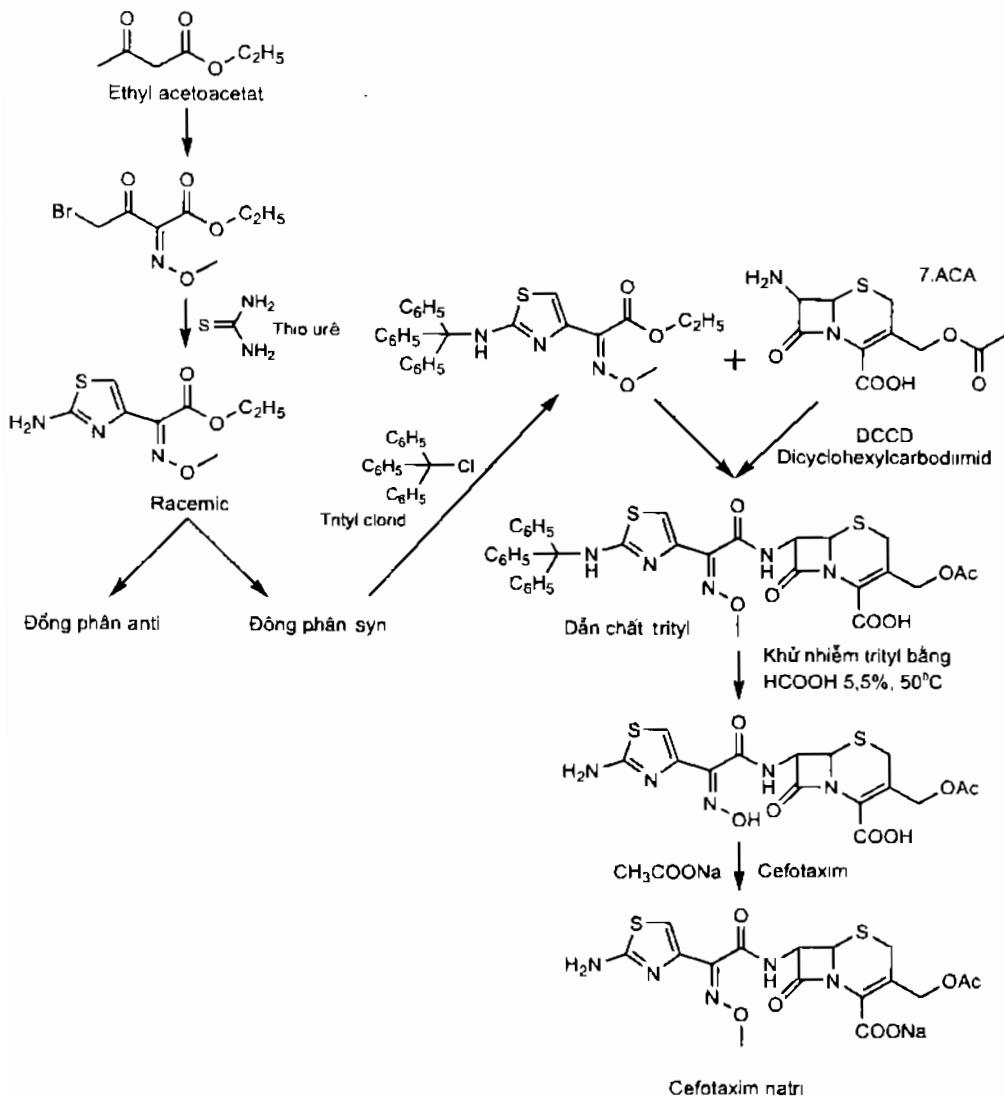


Bản tổng hợp cefuroxim, một cephalosporin thế hệ 2 được tiến hành từ deacetyl 7.ACA với các phản ứng gắn thêm các nhóm thế ở vị trí 7.amino và ở vị trí 3 nhóm methyl hydroxy.

## Bản tổng hợp Cefuroxim

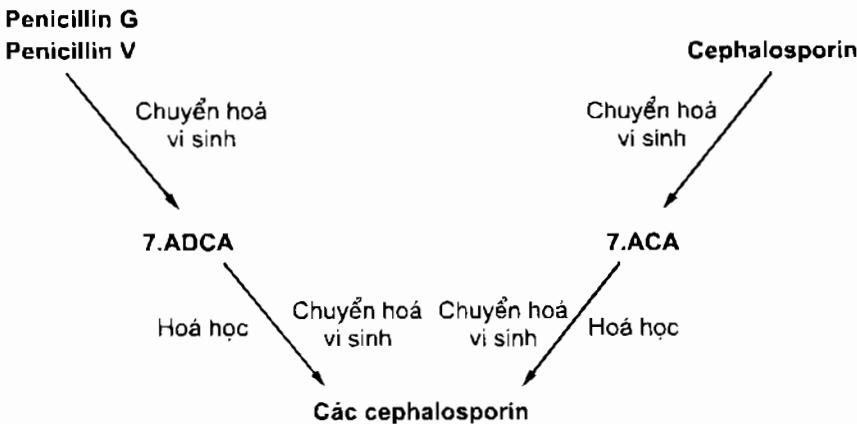


## Bản tổng hợp Cefotaxim natri



Các phương pháp chuyển hóa vi sinh được xem là hiện đại và tối ưu trong sản xuất công nghiệp. Các nhà khoa học cũng đã tổng hợp hóa học toàn phần được một số chất penicillin và cephalosporin nhưng những công trình này chỉ có ý nghĩa nghiên cứu vì không được đưa vào sản xuất do quá trình phức tạp và tốn kém.

Có thể tóm tắt các quá trình bán tổng hợp các cephalosporin như sau:



– Sau đây trình bày công dụng của các kháng sinh đó:

**Cephapirin** được sử dụng lần đầu tiên ở Mỹ năm 1974, nó có phổ tác dụng rộng như ampicillin nhưng khác ampicillin, nó có tác dụng chống lại tụ cầu sinh penicillinase và được dùng trong các trường hợp các vi khuẩn đã nhờn với các penicillin. Do bị phân hủy và ít hấp thụ trong đường tiêu hóa nên được dùng để tiêm dưới dạng muối natri, người lớn tiêm 1-2g/lần, ngày tiêm 6 lần.

**Cephradin** là cephalosporin bán tổng hợp duy nhất được dùng cả dưới dạng thuốc uống và thuốc tiêm, được dùng để điều trị các bệnh gây ra bởi tụ cầu, liên cầu, phế cầu, *H. influenzae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsicilla* như viêm amidan, viêm họng, viêm phổi, viêm tuyến tiền liệt, viêm bàng quang, viêm thận, viêm tai, mụn nhọt, chốc lở (nhiễm khuẩn da). Người lớn uống 0,5g/lần, mỗi ngày uống 4 lần. Tiêm 1g/lần.

**Cefuroxim** có nhóm syn (methoxim) ở mạch nhánh, có tác dụng bảo vệ vòng  $\beta$ -lactam nên làm cho kháng sinh vững bền trước tác dụng phân hủy của các  $\beta$ -lactamase do các vi khuẩn gây bệnh tiết ra.

Nó có tác dụng chống lại các vi khuẩn Gram âm tiết ra  $\beta$ -lactamase, có tác dụng điều trị các bệnh do các vi khuẩn đã kháng lại ampicillin, ngoài ra còn có tác dụng chống lại các vi khuẩn đã kháng lại Cefamandol (được dùng đầu tiên của thế hệ 2) như *E. coli*, *K. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae* và *H. influenzae*.

Được dùng dưới dạng muối natri để tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch trong điều trị các bệnh viêm màng não, nhiễm khuẩn đường hô hấp,

viêm xương khớp, viêm da, bệnh da, bệnh lậu. Tiêm 0,75 – 1,5g/lần, 3 lần/ngày cho người lớn.

**Cefotaxim natri** là cephalosporin bán tổng hợp thế hệ thứ ba được sử dụng đầu tiên, nó có phổ kháng sinh rộng chống lại các vi khuẩn Gram dương và các vi khuẩn Gram âm kể cả ký khí và hiếu khí. Các vi khuẩn sinh β-lactame cũng bị tác dụng của cefotaxim như *N. gonorrhoeae*, *Klebsiella*, *H. influenzae*, *S. aureus* và *Ent. cloacae* và một số chủng *Pseudomonas*, các chủng *Enterococci* và *Listeria monocytogenes* kháng lại cefotaxim.

Đồng phân syn của cefotaxim có hoạt lực mạnh hơn đồng phân anti đối với các vi khuẩn sinh các β-lactamae. Đặc biệt cefotaxim natri, sau khi tiêm cho nồng độ cao ở máu não nên dùng điều trị viêm màng não rất hiệu quả. Người lớn tiêm 1 – 2g/ngày, mỗi ngày tiêm 3 – 4 lần.

– Căn cứ vào phổ kháng sinh mà người ta chia các cephalosporin bán tổng hợp thành 4 thế hệ sau:

+ Các kháng sinh cephalosporin bán tổng hợp thế hệ 1: thường được dùng dưới dạng thuốc tiêm (Cefalothin natri) đường tĩnh mạch và không tiêm được dưới da vì gây đau đớn. *Cefalothin* có tác dụng điều trị các bệnh do tụ cầu gây ra như bệnh nhiễm nội mạc tim. *Cefazolin* cũng có tác dụng tương tự như cefalothin nhưng có hiệu quả hơn đối với *E. coli* và các vi khuẩn *Klebsiella*, nó dùng được cả dạng tiêm tĩnh mạch và tiêm dưới da.

Các kháng sinh *cefalexin*, *cefadroxil* và *cefradin* được bán tổng hợp từ 7.ADCA được dùng làm thuốc uống. Riêng cefradin vừa dùng uống, vừa dùng tiêm. Cefalexin có tác dụng tương tự cefalothin nhưng ít tác dụng hơn đối với các vi khuẩn gây bệnh tiết men *Penicillinase*.

*Cefadroxil* là dẫn chất hydroxyl của cefalexin nhưng có hiệu quả tốt hơn cefalexin vì cho nồng độ trong máu sau khi uống cao hơn nồng độ của cefalexin. Nó còn có tác dụng tốt điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

*Cefradin* là dẫn chất hydroxyl hóa của cefalexin có hoạt tính cao hơn và vững bền trong dạ dày, dùng cả dạng thuốc uống và thuốc tiêm (cefradin natri hay cefradin arqinin).

Tóm lại, các cephalosporin bán tổng hợp thế hệ 1 chủ yếu có tác dụng với đa số vi khuẩn gây bệnh Gram dương như các tụ cầu có khả năng tiết penicillinase, chúng cũng có tác dụng lên một số bệnh do các vi khuẩn Gram âm gây ra. Qua sử dụng, dần dần các vi khuẩn cũng nhường và kháng lại các kháng sinh này.

+ Các kháng sinh cephalosporin bán tổng hợp thế hệ 2:

*Cefamandrol* có hoạt tính cao hơn các kháng sinh cephalosporin thế hệ 1 trong điều trị các bệnh do các vi khuẩn Gram âm gây ra. Cefamandrol và các kháng sinh thế hệ hai có hoạt phổ kháng sinh rộng hơn các kháng sinh thế hệ 1 và có tác dụng chống lại *Enterobacter*, *Proteus* và *Klebsiella* và một số các vi khuẩn Gram dương.

*Cefoxitin* là một cephalosporin có tác dụng chống lại các vi khuẩn Gram âm sinh penicillinase. Cefoxitin được sử dụng uống và có tác dụng tốt điều trị các bệnh do các vi khuẩn Gram âm gây ra kể cả các loại có khả năng tiết penicillinase.

Các cephalosporin bán tổng hợp thế hệ 2 có tác dụng điều trị tốt các bệnh do các vi khuẩn Gram âm gây ra kể cả các loại có khả năng tiết penicillinase. Các cephalosporin bán tổng hợp thế hệ 2 có tác dụng tốt hơn thế hệ 1 trong điều trị các bệnh do liên cầu khuẩn, *E. coli*,... gây ra (nhưng ít tác dụng hơn trong việc chống lại các vi khuẩn Gram âm).

+ Các kháng sinh cephalosporin bán tổng hợp thế hệ 3:

*Cefotaxim* có hiệu quả chống lại các vi khuẩn sinh  $\beta$ -lactamase, kể cả các vi khuẩn hiếu khí Gram âm và Gram dương. Cefotaxim đặc biệt có hiệu quả trong điều trị các bệnh viêm màng não.

*Ceftizoxim*, *ceftriaxon* và các cephalosporin bán tổng hợp thế hệ 3 có hoạt tính như cefotaxim, chúng đặc biệt có phổ kháng khuẩn rộng, có hiệu quả trong điều trị các bệnh do các vi khuẩn Gram âm kháng lại các kháng sinh khác gây ra, một số kháng sinh nhóm này có tác dụng điều trị tốt bệnh do vi khuẩn mủ xanh gây nên.

+ Các kháng sinh cephalosporin bán tổng hợp thế hệ 4:

Gồm có *cefeprazin* và *cefpipron*. Hai kháng sinh này vững bền hơn trước các tác dụng của các  $\beta$ -lactamase do các vi khuẩn gây bệnh tiết ra, đặc biệt có hiệu quả cao trong điều trị các bệnh do các *Enterobacteria*.

đã nhòn và kháng lại các kháng sinh này đường tiết niệu, hô hấp, dưới da, phần mềm, viêm sưng đường ruột và khoang bụng.

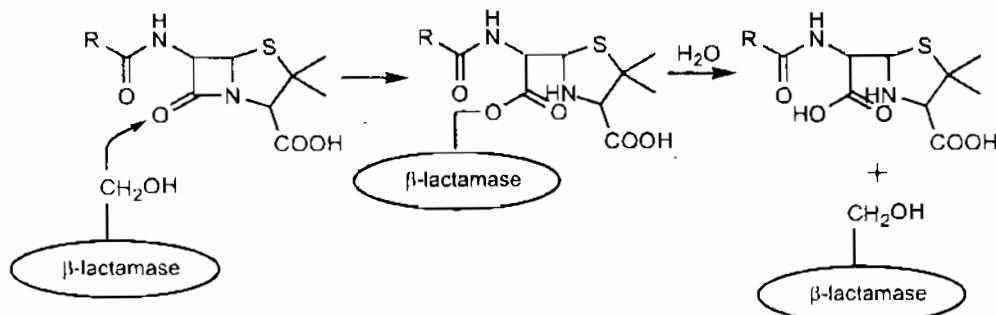
Chúng có hiệu quả chống lại các vi khuẩn Gram âm như *H. influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* và vi khuẩn mủ xanh.

Có thể tóm tắt tác dụng của các cephalosporin bán tổng hợp đối với một số vi khuẩn sau:

Thể hệ	Kháng sinh	Phổ tác dụng
1	Cefalothin Cefalexin	<i>Streptococci</i> . <i>Staphylococcus aureus</i> .
2	Cefuroxim Cefaclor Cefoxitin Cefotetan	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> . <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> . <i>Catarrhalis</i> không có tác dụng lên các vi khuẩn Gram (+) như thể hệ 1. <i>Bacteroides fragilis</i> và các <i>Bacteroides</i> khác.
3	Cefotaxim Ceftrixon	<i>Enterobacteria</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Serratia</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> .
4	Cefepim Cefpirom	Giống như thể hệ 3 nhưng có hoạt tính tốt hơn chống lại các vi khuẩn tiết $\beta$ -lactamase.

### 6.1.3. Các chất ức chế $\beta$ -lactamase

Sự kháng lại các penicillin và các kháng sinh  $\beta$ -lactam khác thường xuyên xảy ra. Đó có thể là hiệu ứng nội tại làm giảm hiệu lực của thuốc. Các  $\beta$ -lactamase là các enzym (Serin protease) được tiết ra bởi các vi khuẩn, chúng xúc tác sự mở vòng của cầu nôi  $\beta$ -lactam làm cho các kháng sinh  $\beta$ -lactam hết hiệu lực:



Thực tế ở nước ta đã có những vùng đô thị lớn do sử dụng nhiều kháng sinh nên tạo ra nhiều chủng vi khuẩn gây bệnh kháng lại các

penicillin kể cả ampicillin và amoxicillin. Một số cephalosporin bán tổng hợp thế hệ 1 cũng đã bị các vi khuẩn kháng lại.

Để đối phó với hiện tượng phức tạp này người ta đã thử kết hợp dùng một penicillin bán tổng hợp có tác dụng kháng penicillinase với một penicillin bán tổng hợp có phổ rộng nhưng lại mẫn cảm bởi penicillinase nhằm tăng hiệu lực tác dụng nhưng kết quả không như ý muốn. Nhưng sau đó các nhà khoa học đã phát hiện được các thuốc đặc hiệu có hoạt tính ức chế các  $\beta$ -lactamase, các thuốc này cũng chứa vòng  $\beta$ -lactam trong phân tử. Các chất đó có thể được chia thành hai nhóm như sau:

Nhóm 1: Gồm các chất có chứa một dị tố ở vị trí 4 trong vòng như acid clavulanic và sulbactam.

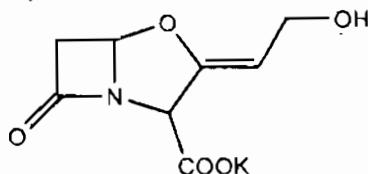
Nhóm 2: Không có dị tố ở vị trí 4 trong vòng như các chất carbapenem. Cả hai nhóm này đều có tác dụng vô hiệu hóa các  $\beta$ -lactamase do các vi khuẩn tiết ra.

#### a) Các chất nhóm 1

– Clavulanat kali:

Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces clavuligeris* đã chiết được kháng sinh acid clavulanic có cấu tạo 1-oxopenam. Nó có chứa nhóm 2-hydroxy-ethyliden và ở vị trí 6 không có nhóm thế như ở các penicillin. Acid clavulanic có hoạt tính kháng sinh yếu và thực tế không được dùng riêng lẻ làm thuốc.

Nhưng nếu kết hợp amoxicillin với muối kali của acid này thì sẽ nhận được một chế phẩm dùng uống rất có hiệu quả để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn ngoài da, hô hấp, mắt, tiết niệu gây ra bởi các vi sinh vật tiết men  $\beta$ -lactamase. Chế phẩm với tên augmentin này được sử dụng rất rộng rãi hiện nay.



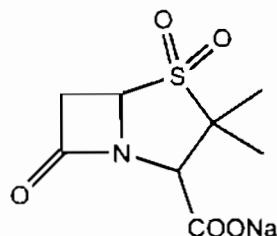
Clavulanat kali

Người ta kết hợp clavulanat kali với ticarcillin với tên biệt dược timentin để làm thuốc tiêm chuyên dùng trong điều trị nhiễm khuẩn

máu và các bệnh nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn tiết  $\beta$ -lactamase gây ra. Một lát tiêm có chứa 3g ticarcillin và 100mg clavulanat kali.

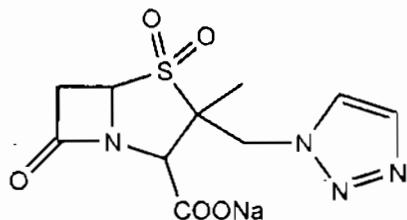
– Sulbactam là acid penicillanic (acid 1,1-dioxo-penicillanic). Chất này được bán tổng hợp và có hiệu lực ức chế mạnh các tụ cầu tiết  $\beta$ -lactamase và nhiều vi khuẩn Gram âm tiết  $\beta$ -lactamase.

Bản thân sulbactam có hoạt lực kháng sinh yếu nhưng khi kết hợp với ampicillin hay carbenicillin thì được các chế phẩm có hoạt lực cao điều trị các bệnh do các vi khuẩn tiết  $\beta$ -lactamase gây ra. Thuốc tiêm unasyn gồm ampicillin natri và sulbactam natri được sử dụng phổ biến ở Âu, Mỹ.



Sulbactam natri

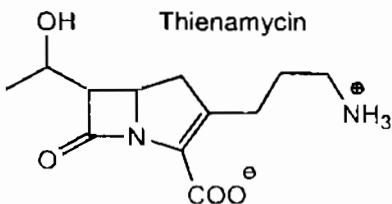
– Tazobactam là dẫn chất của sulbactam, nó có hoạt tính mạnh hơn sulbactam. Nó được kết hợp với piperacillin để bào chế thuốc tiêm dưới tên zosyn với tỷ lệ piperacillin natri: tazobactam natri (8 : 1, v/v). Thuốc này đặc trị các bệnh gây ra bởi *E. coli* và các loài *S. aureus*, *H. influenzae* và phế cầu, tiết  $\beta$ -lactamase.



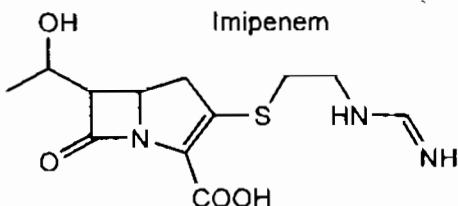
Tazobactam natri

### b) Các chất carbapenem

Thienamycin là kháng sinh chiết được từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces cattleya* với cấu tạo hóa học như sau:



Thienamycin có phổ kháng sinh rộng cả với các vi khuẩn hiếu khí và ký khí, đặc biệt có hiệu lực chống lại các  $\beta$ -lactamase do các vi khuẩn Gram dương và Gram âm tiết ra. Nó được kết hợp với một penicillin bán tổng hợp có hoạt phổ kháng sinh rộng, nhưng có nhược điểm là có hóa tính không bền vững nên người ta đã sử dụng dẫn chất mới của nó là imipenem.

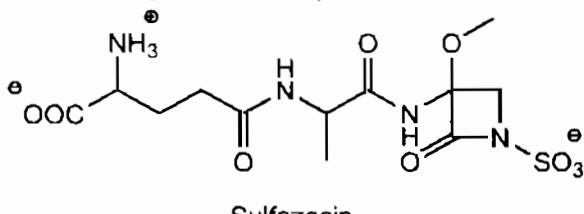


Imipenem kết hợp với các cilastatin (chất này ngăn ngừa sự phân hủy của imipenem ở thận) được dùng trong điều trị nhiều bệnh nhiễm khuẩn nguy hiểm ở đường hô hấp, tiết niệu, màng bụng, phụ khoa, da, phần mềm, xương và sụn,... do các vi khuẩn tiết  $\beta$ -lactamase gây ra.

#### 6.1.4. Các monobactam

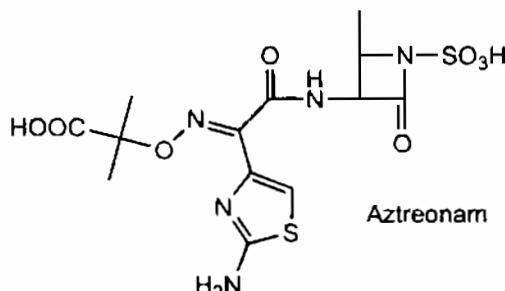
Các nhà khoa học Nhật và Mỹ đã chiết được sulfazecin, một kháng sinh  $\beta$ -lactam có 1 vòng từ vi khuẩn lấy từ đất. Nó có hoạt tính kháng sinh yếu nhưng lại có hiệu lực cao phân hủy các  $\beta$ -lactamase.

Trên cơ sở cấu tạo của sulfazecin, các nhà dược học đã phát minh được chất aztreonam có hoạt tính kháng sinh cao. Chất aztreonam được sản xuất bằng tổng hợp hóa học.



### Aztreonam:

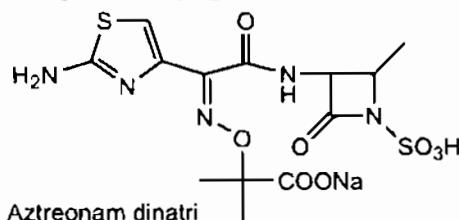
Là một  $\beta$ -lactam một vòng được chiết từ môi trường nuôi cấy *Cromobacterium violaceum*, có cấu trúc như sau:



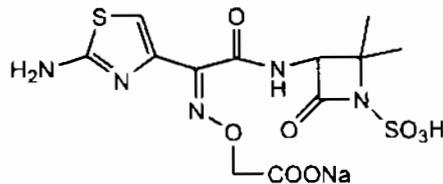
Aztreonam có hoạt lực mạnh chống lại nhiều vi khuẩn Gram âm tiết  $\beta$ -lactamase. Nó có hoạt tính gần giống các kháng sinh aminoglycosid, có tác dụng đặc biệt với các vi khuẩn Enterobacteriaceae, vi khuẩn mù xanh và *H. influenzae* cùng lâu cầu.

Aztreonam dùng làm thuốc tiêm bắp hay tĩnh mạch, 1 lần tiêm 2g, mỗi ngày tiêm 3 – 4 lần cho người lớn. Nó có ưu điểm là ít gây dị ứng.

Trong y học sử dụng aztreonam dinatri với tên azactam. Nó có hoạt tính cao chống lại các vi khuẩn Gram âm. Không có hoạt tính với các vi khuẩn Gram dương. Chủ yếu dùng điều trị các bệnh do các vi khuẩn Gram âm hiếu khí gây ra, các bệnh nhiễm khuẩn máu. Aztreonam được dùng dưới dạng thuốc tiêm.



Để có tác dụng khi dùng uống thì sử dụng tigemonam dinatri có hoạt tính tương tự aztreonam nhưng không bị phân hủy trong đường tiêu hóa.



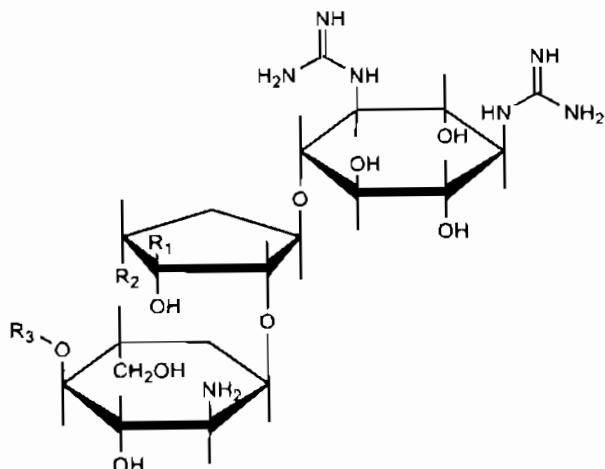
Tigemonam

## 6.2. CÁC KHÁNG SINH AMINOGLYCOSID (còn gọi là các aminosid)

Các kháng sinh này có cấu trúc heterosid bao gồm một phân genin thuộc nhóm aminocyclitol gắn với các phân đường trong đó có phân đường amino (osamin).

Năm 1943, Waksman S.A, nhà khoa học Mỹ đã chiết được Streptomycin từ *Streptomyces griseus*. Năm 1952, Waksman S.A đã được trao giải Nobel.

Cấu trúc của streptomycin và các dẫn chất của streptomycin.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Streptomycin		-CH <sub>3</sub>	H
Dihydrostreptomycin		-CH <sub>3</sub>	H
Hydroxystreptomycin		-CH <sub>2</sub> OH	H
Streptomycin B (Mannosidostreptomycin)		-CH <sub>3</sub>	Gốc D-manosyl

Streptomycin có phổ kháng sinh rộng, nhất là kháng lại các vi khuẩn Gram âm; đối với các vi khuẩn Gram dương, có hiệu lực kém hơn penicillin G. Streptomycin được sử dụng rộng rãi dưới dạng muối sulfat để điều trị bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt là bệnh lao, dịch hạch

và bệnh do *Brucella*. Nó được dùng trong điều trị viêm nội tâm mạc do *E. faecalis*.

Streptomycin có nhược điểm là gây nhiều tác dụng phụ như ủ tai, điếc nên hiện nay bị hạn chế sử dụng. Y học hiện đại chỉ dùng để phối hợp với một số thuốc khác trong điều trị lao phổi.

Dẫn chất bán tổng hợp dihydrostreptomycin có hoạt tính tốt hơn nhưng lại cũng gây biến chứng nguy hiểm hơn nên sử dụng cũng bị hạn chế.

Tóm lại, streptomycin được dùng nhiều vào giữa thế kỷ XX nhưng hiện nay ít dùng hơn.

Năm 1957, Umezawa (Nhật) tìm được kanamycin từ vi sinh vật lấy ở đất là *Streptomyces kanamyceticus*. Kháng sinh này có phổ kháng sinh rộng, nhất là tác dụng lên vi khuẩn bệnh lao, nhưng gây nhiều phản ứng xấu đối với thính giác và thận nên việc sử dụng rất hạn chế. Sau đó người ta cũng đã phát hiện được các kháng sinh khác như Neomycin, Gentamicin, Tobramycin, Sisomicin.

– Gentamicin là một hỗn hợp các kháng sinh có cấu trúc gần giống nhau được sản xuất từ môi trường nuôi cấy *Micromonospora purpurea*. Gentamicin dùng dưới dạng muối sulfat có phổ kháng sinh rộng. Có tác dụng chống lại các vi khuẩn Gram dương như tụ cầu, phế cầu đã kháng lại các penicillin, các vi khuẩn Gram âm như màng não cầu, lậu cầu. Trong y học chủ yếu dùng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn toàn thân nặng do các vi khuẩn Gram âm gây ra đã kháng lại các kháng sinh khác và trực trùng mủ xanh. Người lớn tiêm 0,4mg – 0,8mg/kg thể trọng, mỗi ngày tiêm 3 lần. Có độc tính thấp hơn so với các kháng sinh aminoglycosid khác.

– Tobramycin sản xuất từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces tenebrarius*, còn có thể bán tổng hợp từ kanamycin. Nói chung, có phổ tác dụng như gentamicin nhưng có ưu điểm là có tác dụng mạnh hơn gentamicin đối với vi khuẩn mủ xanh và kém hơn đối với *Serratia*. Tobramycin cũng được dùng dưới dạng muối sulfat để tiêm. Tobramycin ít độc đối với thận hơn so với gentamicin.

– Sisomicin được sản xuất từ môi trường nuôi cấy *Micromonospora inyoensis*, có cấu tạo hóa học gần giống gentamicin và công dụng cũng tương tự. Được dùng dưới dạng muối sulfat.

– Neomycin được sản xuất từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces fradiae*. Nó là hỗn hợp nhiều kháng sinh có cấu tạo hóa học giống nhau và được dùng dưới dạng muối sulfat để điều trị các bệnh do các vi khuẩn Gram âm gây ra. Đặc biệt, neomycin được dùng ở dạng uống trong giải phẫu đường ruột, phối hợp với erythromycin hoặc metronidazol. Nó cũng gây độc cho cơ quan thận giác và thận nên chủ yếu được dùng làm thuốc mỡ và thuốc uống với liều 1 – 2g/ngày cho người lớn.

Thuốc nhóm này còn có spectinomycin được sản xuất từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces spectabilis* mà trong công thức hóa học chỉ có phần dẫn chất của streptamin, không chứa đường.

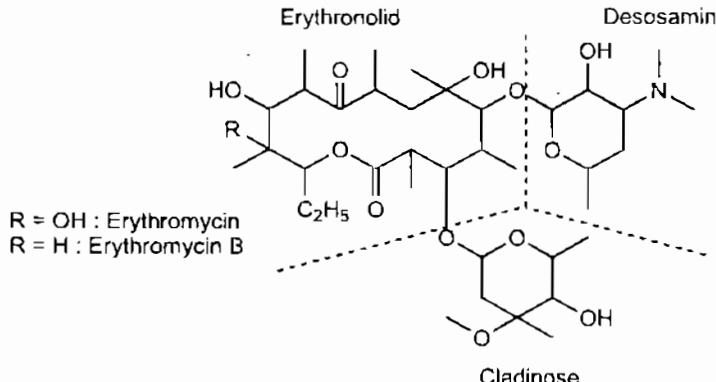
– Spectinomycin dihydrochlosid được dùng chủ yếu để điều trị bệnh lậu. Tiêm bắp sâu 1 lần từ 2 – 4g cho người lớn.

Tóm lại, hoạt tính kháng khuẩn của aminoglycosid là ức chế các vi khuẩn nhóm Enteronbacterial gồm *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*,... Trừ kanamycin, tất cả các kháng sinh nhóm aminoglycosid đều ức chế trực khuẩn mủ xanh (*P. aeruginosa*) nhưng không có tác dụng với các chủng ký khí như *Clostridium* hoặc *Bacteroid*.

### 6.3. CÁC KHÁNG SINH MACROLID

Là các kháng sinh có cấu trúc heterosid mà genin là một vòng lacton có chứa nhiều nguyên tử (vòng lớn – macrocycle), số lượng các nguyên tử của vòng thường từ 12 – 17 hay nhiều hơn.

Người ta còn xếp các macrolid này với các chất synergistin và lincosamid. Cấu trúc của kháng sinh thuộc nhóm macrolid được biểu thị qua công thức của erythromycin:



Các kháng sinh macrolid bao gồm:

Erythromycin	từ <i>Streptomyces erythreus</i> .
Oleandomycin	từ <i>Streptomyces antibioticus</i> .
Spiramycin	từ <i>Streptomyces ambefaciens</i> .
Josamycin	từ <i>Streptomyces narborensis</i> .
Tylosin	từ <i>Streptomyces fradiae</i> .

Trong số này erythromycin được sử dụng nhiều để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn Gram dương gây ra ở đường hô hấp, răng, miệng, dạ dày, da kể cả các vi khuẩn đã kháng lại penicillin.

– Erythromycin có tác dụng ức chế liên cầu sinh mủ, phế cầu, *Clostridium*, *Listeria*, *Treponema* và một số chủng cầu khuẩn kỵ khí và Bacteroid trong miệng. Nó có tác dụng trong điều trị bệnh viêm phổi do *Mycoplasma* và *Legionella* gây ra. Erythromycin được sử dụng nhiều nhất trong điều trị viêm họng do liên cầu ở người bị dị ứng với penicillin hoặc trong điều trị viêm tai giữa phổi hợp với các Sulfonamid. Erythromycin có thể được dùng trong khi có thai để điều trị các bệnh nhiễm trùng da hoặc với liều cao điều trị giang mai khi có thai. Erythromycin với liều từ 0,5 tới 1g, 6 giờ một lần là trị liệu ưu tiên bệnh viêm phổi Legionella và nó cũng là kháng sinh ưu tiên chữa một số bệnh nhiễm trùng do *Ureaplasma* và viêm phổi do *Mycoplasma*.

Erythromycin được dùng qua đường uống hay tiêm tĩnh mạch. Thời gian bán hủy bình thường của erythromycin là 1,5 giờ, nên các nồng độ huyết thanh đáng kể được duy trì ít nhất là 6 giờ. Do vậy, trong một số bệnh nhiễm trùng như viêm họng do liên cầu có thể dùng thuốc hai lần trong ngày. Erythromycin là một trong các kháng sinh an toàn nhất và những phản ứng bất lợi ít gặp ngoại trừ viêm gan, ứ mật. Phản ứng phụ hay gặp là cảm giác khó chịu vùng thượng vị và buồn nôn. Mất thính lực xảy ra nếu dùng liều cao cho người có thiểu năng thận.

Từ erythromycin có thể bán tổng hợp thành roxithromycin và clarithromycin có công dụng như erythromycin.

– Oleandomycin cũng có hoạt tính tương tự như erythromycin, chủ yếu được dùng trong điều trị các bệnh viêm phế quản, viêm phổi.

- Spiramycin là một hỗn hợp 3 chất có hoạt tính như erythromycin nhưng ít độc tính đối với gan hơn.
- Josamycin cũng có tác dụng tương tự, chủ yếu được dùng để chống tụ cầu vàng đã kháng lại penicillin.
- Tylosin là kháng sinh chủ yếu dùng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn cho gia súc và cho thêm vào thức ăn gia súc,...
- Lincomycin là kháng sinh chiết xuất từ môi trường cấy *Streptomyces lincolnensis* vào năm 1962. Lincomycin được dùng dưới dạng muối hydrochlorid. Lincomycin thuộc nhóm các chất lincosamid, nó có phổ kháng sinh gần giống các kháng sinh Macrolid được dùng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn kỵ khí ở ruột và cơ quan sinh dục gây ra mà chủ yếu là các vi khuẩn Gram dương.

Dùng uống: 0,5g/lần, 3 lần/ngày cho người lớn. Tiêm bắp 0,5g/lần, 2 lần/ngày, ngoài ra còn có thể tiêm truyền tĩnh mạch. Do có nhiều phản ứng phụ nên các nhà khoa học đã bán tổng hợp được clindamycin hydrochlorid từ lincomycin (bằng cách gắn một nguyên tử Cl và loại 1 nguyên tử oxy trong phân tử lincomycin thành clo-7-deoxy-7-lincomycin). Clindamycin có tác dụng nhanh hơn, dễ hấp thụ hơn lincomycin. Phổ tác dụng của nó thì tương tự lincomycin.

Lincomycin ngày nay ít được sử dụng hơn clindamycin. Clindamycin là kháng sinh hàng đầu thuộc loại này. Nó ức chế phế cầu, liên cầu sinh mủ, tụ cầu vàng và tụ cầu ngoài da. Clindamycin có tác dụng tốt với hầu hết các chủng kỵ khí kể cả *Clostridium* và *Bacteroid*. Nó cũng ức chế cả *Clamydia* nữa. Clindamycin ít có tác dụng với các vi khuẩn Gram âm hiếu khí. Tác dụng của Clindamycin đối với tụ cầu vàng kém hơn các kháng sinh nhóm  $\beta$ -lactam có hoạt tính và vancomycin. Clindamycin được hấp thu tốt sau khi uống và còn có thể dùng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Thời gian bán hủy vào khoảng 2,5 giờ và thuốc được chuyển hóa trước hết ở gan. Dùng uống tốt hơn lincomycin. Người lớn uống 1 lần 0,25g, ngày uống 4 lần.

#### **6.4. CÁC TETRACYCLIN**

Là các kháng sinh có 4 vòng – dẫn chất của octahydronaphthalen được lấy từ môi trường nuôi cấy một số *Streptomyces*.

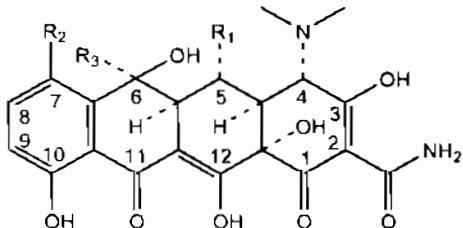
Trước đây các kháng sinh được dùng là:

Tetracyclin *từ Streptomyces viridifaccicus*.

Oxytetracyclin *từ Streptomyces rimosus*.

Clotetraacyclin *từ Streptomyces aureofacicus*.

Cấu trúc của tetracyclin và các dẫn chất của tetracyclin:



Các chất này có phổ kháng sinh rộng bao gồm các vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Hiện nay, trong số đông đảo các kháng sinh hiện có, tetracyclin ít được chọn làm kháng sinh ưu tiên để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn.

Có các chỉ định đặc biệt dùng tetracyclin như trong các bệnh nhiễm trùng do *Rickettsia*, bệnh sốt vùng núi đá, thì tertracyclin vẫn là kháng sinh ưu tiên. Tetracyclin là kháng sinh vẫn được dùng trong điều trị các bệnh nhiễm trùng lâu qua đường tình dục do loài nấm *Clamydiae* và hữu ích trong điều trị các bệnh nhiễm trùng do *Mycoplasma*. Nó không phải là kháng sinh ưu tiên điều trị các bệnh nhiễm trùng do liên cầu, phế cầu hoặc các nhiễm trùng kỵ khí trong khoang bụng.

Hiện nay, hiện tượng nhòn tetracyclin đã thể hiện với nhiều chủng như: phế cầu, liên cầu sinh mủ, tụ cầu, nhiều chủng đường ruột như *Shigella*. Nói chung, các vi khuẩn nào đã nhòn một tetracyclin nào đó thì sẽ nhòn tất cả các thành viên trong nhóm.

Qua sử dụng, tetracyclin đã bộc lộ nhiều nhược điểm:

- Rối loạn đường tiêu hóa.
- Làm vàng răng trẻ em.
- Tai biến cho gan (teo gan cấp tính).
- Tai biến về thận.
- Nhanh chóng bị các vi khuẩn gây bệnh kháng lại, gây nhòn thuốc.

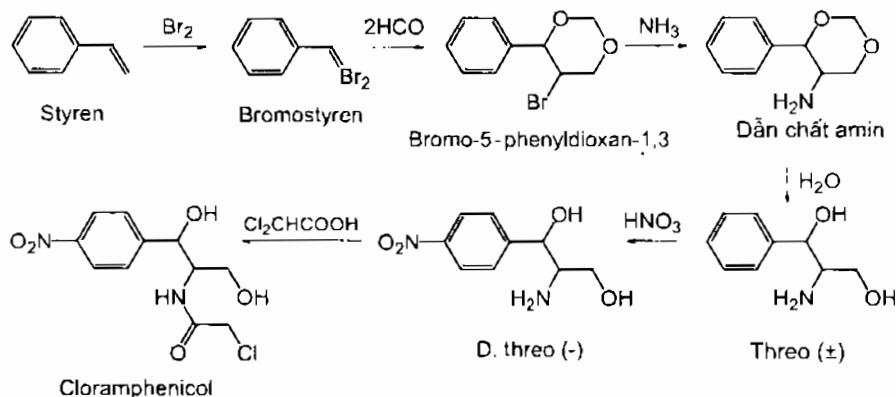
Để khắc phục các nhược điểm của các tetracyclin tự nhiên trên, người ta đã cải tiến công thức để nhận được một số tetracyclin bán tổng hợp có hiệu quả điều trị cao hơn mà đặc tính lại thấp hơn như:

- Roxycyclin (điều trị giang mai, lậu).
- Minocyclin (điều trị viêm phế quản và nhiễm khuẩn đường hô hấp trên).

## 6.5. CLORAMPHENICOL

Được chiết xuất từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces venezuelae* năm 1947.

Năm 1949 đã xác định cấu trúc hóa học và được tổng hợp bằng con đường hóa học. Vì vậy đây là kháng sinh đầu tiên được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hóa học đi từ styren.



Cloramphenicol còn có thể được tổng hợp từ P-nitro acetophenol và acetophenon hay benzaldehyd hoặc alcol cinnamic. Cloramphenicol có tác dụng với các bệnh do các vi khuẩn Gram âm và dương gây ra.

Trước đây, nó được dùng rất rộng rãi trong y học, chăn nuôi, thú y, thủy sản nhưng hiện nay bị hạn chế sử dụng tối đa vì gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm, đặc biệt là gây suy tủy cho người dùng. Vào khoảng 1/25.000 bệnh nhân dùng thuốc sẽ xuất hiện thiếu máu, bất sản tủy. Ở nước ta hiện nay chủ yếu chỉ được dùng để bào chế làm thuốc nhỏ mắt.

## 6.6. CÁC KHÁNG SINH POLYPEPTID

Năm 1937, Dubos đã phân lập được từ vi khuẩn *Bacillus brevis* chất tyrothrycin có tác dụng diệt khuẩn. Sau này, qua phân tích đã xác định được tyrothrycin là một hỗn hợp gồm 2 chất gramicidin và tyrocidin có cấu trúc là một polypeptid.

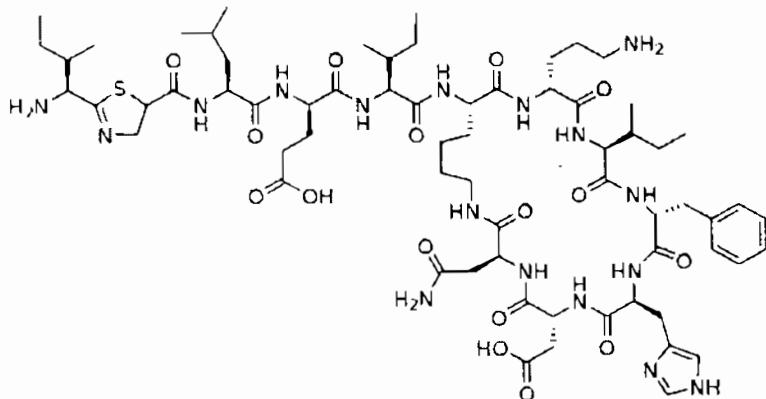
Đối lập với Dubos, đến năm 1944, Gause và Brazhnikova cũng đã phân lập được từ vi khuẩn *B. brevis* chất gramicidin S. Gramicidin S là một hỗn hợp gồm 4 polypeptid có cấu tạo vòng. Thủ nghiệm lâm sàng các hợp chất này có tác dụng với vi khuẩn Gram dương nhưng độc tính với thận nên được dùng chủ yếu để điều trị nhiễm trùng ngoài da, vết thương.

Năm 1945, Johnson và các cộng sự lại tách được từ *B. subtilis* chất Bacitracin. Bacitracin cũng là một hỗn hợp của nhiều polypeptid, thành phần chủ yếu là bacitracin A, 1 peptid có 10 acid amin kết hợp với 1 vòng thiazol. Bacitracin cũng độc tính với thận nên chỉ được sử dụng qua đường uống để điều trị các bệnh nhiễm trùng đường ruột.

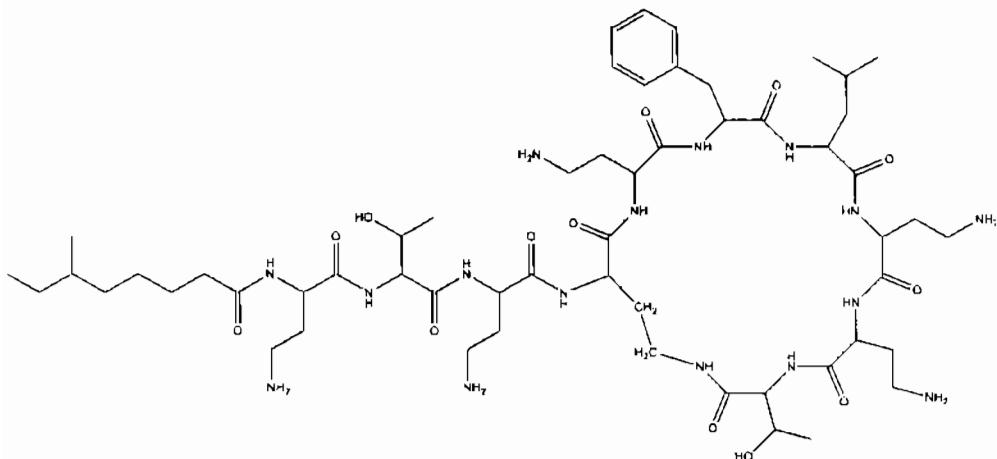
Cũng vào thời gian đó, năm 1947, từ *B. polymyxa* đã phân lập được 5 hợp chất là polymyxin A, B, C, D và E do 3 nhóm các nhà khoa học (nhóm Anisworth, nhóm Benedict và nhóm Stansly). Do độc tính đối với thận nên trong 5 chất trên chỉ có 2 chất polymyxin B và E được sử dụng dưới dạng muối sulfat để điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm.

Năm 1950, Koyama và cộng sự đã tách được chất colistin (colimyxin) từ *Aerobacillus colistinus*. Colistin có tác dụng kháng khuẩn gấp 4 lần các chất nói trên nhưng độc tính lại rất thấp. Colistin được dùng dưới dạng muối sulfat có tác dụng đặc hiệu với các bệnh nhiễm khuẩn bởi các vi khuẩn gram âm ở đường tiết niệu, hoặc được dùng để uống dưới dạng nhũ dịch.

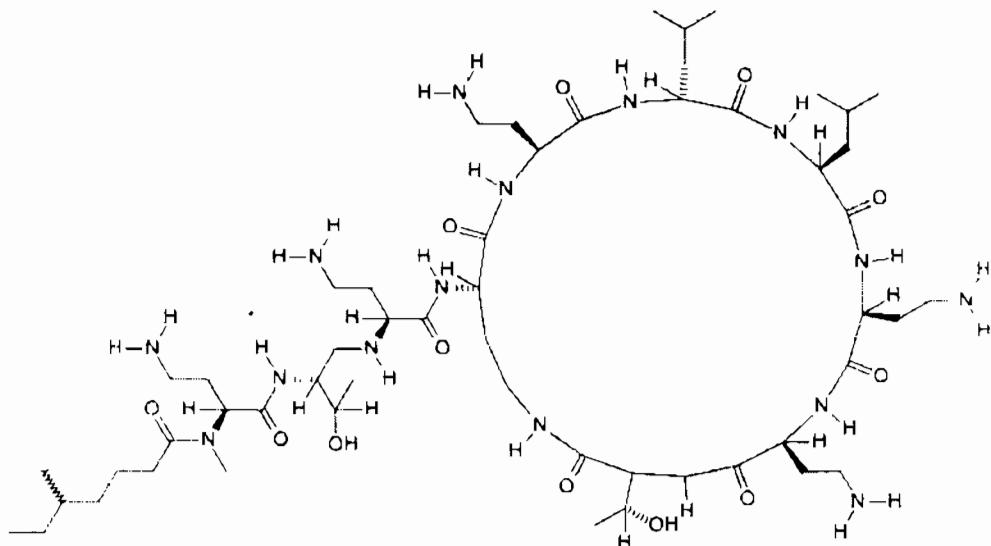
Sau đây là cấu trúc của các kháng sinh nhóm polypeptid.



**Bacitracin A**



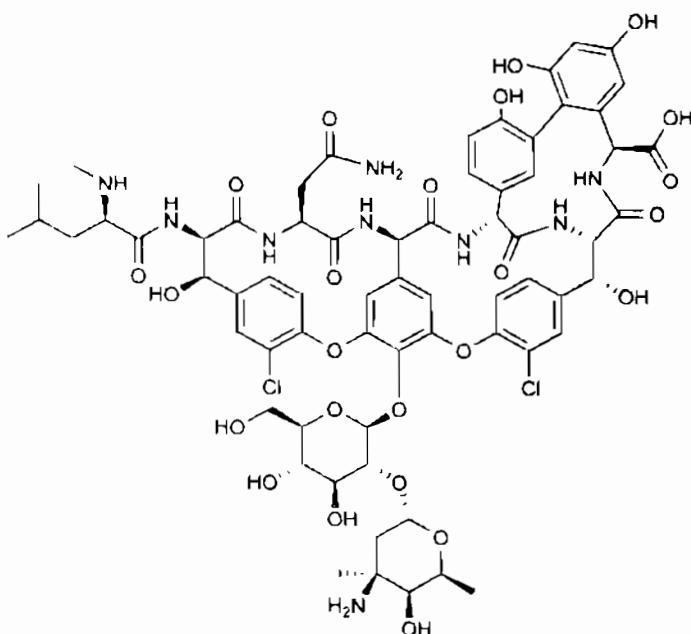
**Polymyxin B (Sulfate)**



**Colistin**

### ***Vancomycin hydrochlorid:***

Năm 1956, Mc Cozmic và các cộng sự đã chiết được Vancomycin từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces orientalis* được phân lập từ đất lấy ở Indonesia. Vancomycin là một hỗn hợp các kháng sinh cùng nhóm, trong đó chủ yếu có vancomycin A (là một kháng sinh có cấu trúc peptid vòng).



**Vancomycin**

Vancomycin được sản xuất từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces orientalis* ở các nồi lên men 50m<sup>3</sup>. Sản lượng nhà máy lên men vancomycin ở Hàn Quốc là 2 tấn/năm. Nhu cầu sử dụng vancomycin trên thế giới chỉ có vài trăm tấn/năm.

Vancomycin được dùng dưới dạng muối hydrochlorid (Dược điển Mỹ). Vancomycin ức chế sự sinh tổng hợp thành tế bào bằng cơ chế ngăn ngừa sự tổng hợp của polyme mucopeptid thành tế bào.

Vancomycin hydrochlorid được đưa vào sử dụng từ năm 1958 với chỉ định điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là các liên cầu, tụ cầu, phế cầu.

Nó không có tác dụng điều trị các bệnh do các vi khuẩn Gram âm gây ra và đặc biệt là điều trị bệnh nhiễm khuẩn màng trong tim do các vi khuẩn Gram dương gây ra. Đối với phần lớn các bệnh nhiễm trùng thì vancomycin được dùng tiêm tĩnh mạch.

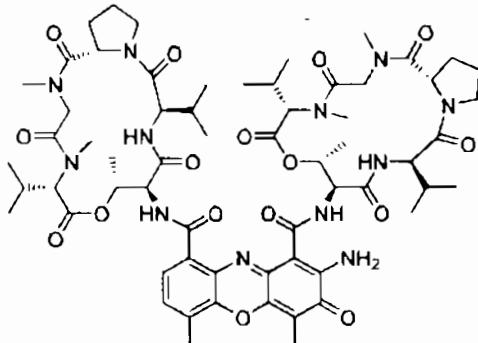
Nó được đào thải qua thận và có thời gian bán hủy khoảng 6 giờ ở những người thận hoạt động bình thường.

Truyền tĩnh mạch nhanh, vancomycin có thể gây ra một hội chứng “người đỏ” do giải phóng histamin có kèm sốt, rét run và ban đỏ khắp người. Phản ứng này có thể được làm dịu đi bằng các thuốc kháng histamin.

Vancomycin còn gây nhiễm độc tai. Độc tính của nó đối với thận không đáng kể, song nếu dùng đồng thời với một amino glycosid thì độc tính với thận và tai có thể tăng.

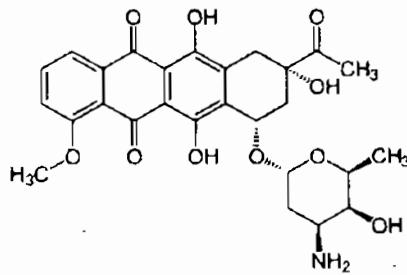
## 6.7. CÁC KHÁNG SINH TRỊ UNG THƯ

Dactinomycin là kháng sinh sản xuất từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces antibioticus*. Nó có hoạt tính kim hâm phát triển các u ác tính. Được dùng điều trị ung thư sarcom xương, ung thư tinh hoàn, u bào thai, u sắc tố.



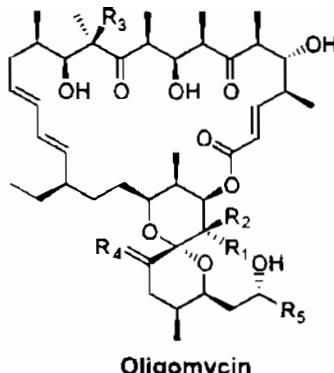
**Dactinomycin (Actinomycin D)**

Daunorubicin được sản xuất từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces coeruleorubidus*, được dùng để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính, bệnh Hodgkin, sarcom lưỡi, sarcom lympho.



**Daunorubicin**

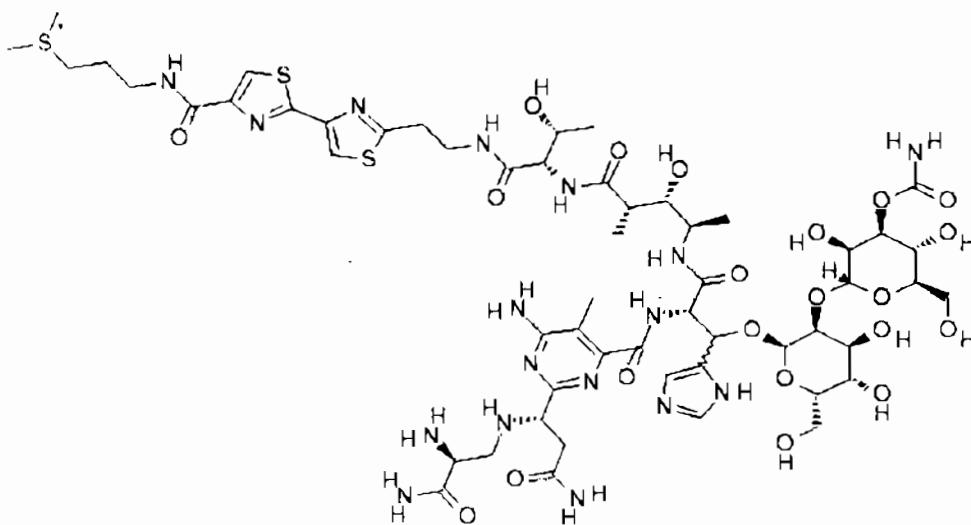
Oligomycin chiết từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces olivoreticuli*. Là hỗn hợp nhiều chất khác nhau, được dùng để điều trị u tinh hoàn, u amidan, bệnh sarcom lưỡi. Doxorubicin từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces peucetius*. Được dùng điều trị bệnh bạch cầu, Hodgkin và lympho.



Oligomycin

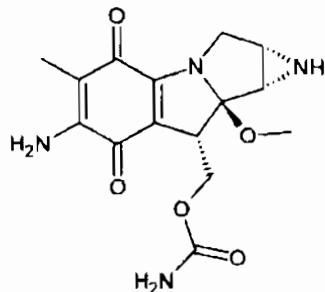
	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$
Oligomycin A	$CH_3$	H	OH	H	$CH_3$
Oligomycin B	$CH_3$	H	OH	O	$CH_3$
Oligomycin C	$CH_3$	H	H	H	$CH_3$
Oligomycin D (Rutamycin A)	H	H	OH	H	$CH_3$
Oligomycin E	$CH_3$	OH	OH	O	$CH_3$
Oligomycin F	$CH_3$	H	OH	H	$CH_2CH_3$
Rutamycin B	H	H	H	H	$CH_3$
44-homoooligomycin A	$CH_2CH_3$	H	OH	H	$CH_3$
44-homoooligomycin B	$CH_2CH_3$	H	OH	O	$CH_3$

Bleomycin từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces verticillus*. Được dùng dưới dạng muối sulfat để điều trị các carcinom ở đầu, mũi, da, đường sinh dục, đường tiết niệu.



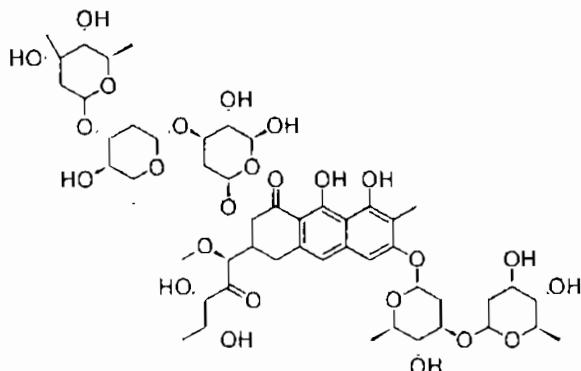
Bleomycin

Mitomycin chiết xuất từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces caespicinosus*, được dùng trong điều trị ung thư vú, dạ dày, tụy, đại tràng, phổi,...



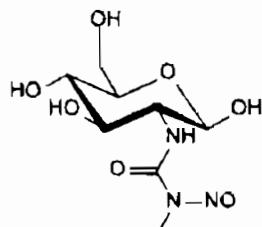
**Mitomycin**

Plicamycin chiết xuất từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces plicatus*, được dùng để điều trị u phổi, tinh hoàn.



**Plicamycin**

Streptozocin chiết xuất từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces achromogenus*, chủ yếu được dùng để điều trị ung thư tụy.



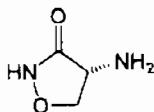
**Streptozocin**

## 6.8. CÁC KHÁNG SINH TRỊ LAO

Bệnh lao là một mối đe dọa nguy hiểm cho cộng đồng. Điều trị bệnh lao rất phức tạp vì *Mycobactetium tuberculosis* là vi khuẩn gây

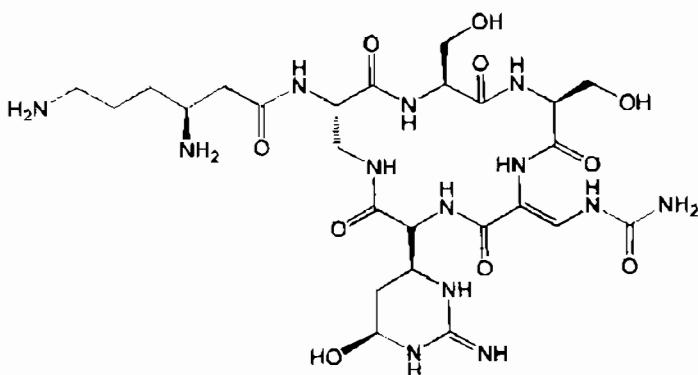
bệnh lao có khả năng kháng lại nhiều loại thuốc. Trong điều trị lao thì chủ yếu dùng các kháng sinh sau:

Cycloserin từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces orchidaceus*.



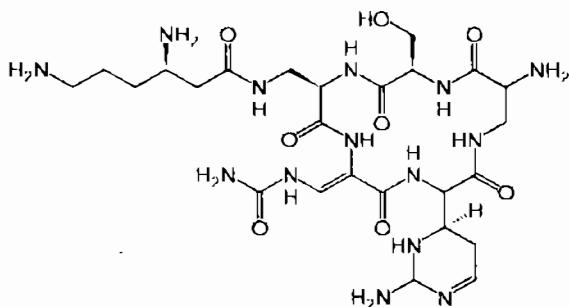
**Cycloserin**

Viomycin sulfat từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces vinaceus*.



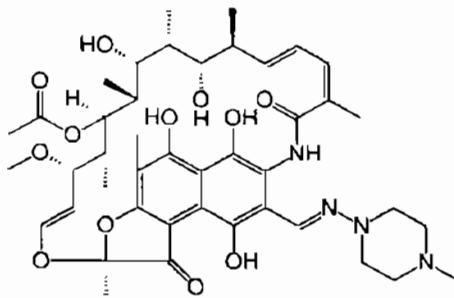
**Viomycin sulfat**

Capreomycin sulfat từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces capreolus*.



**Capreomycin sulfat**

Và đặc biệt là rifampin – dẫn chất bán tổng hợp từ rifamycin, chiết xuất từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces mediterranei*, nó còn có tác dụng điều trị bệnh phong. Rifampin là một trong những thuốc thiết yếu để phòng và điều trị bệnh lao và phong. Người lớn ngày uống 600mg, phối hợp với các thuốc khác.

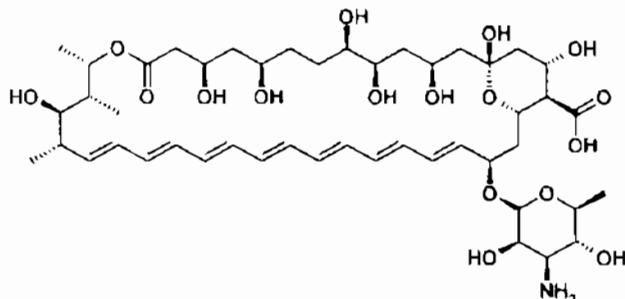


**Rifampin**

## 6.9. CÁC KHÁNG SINH CHỐNG NẤM

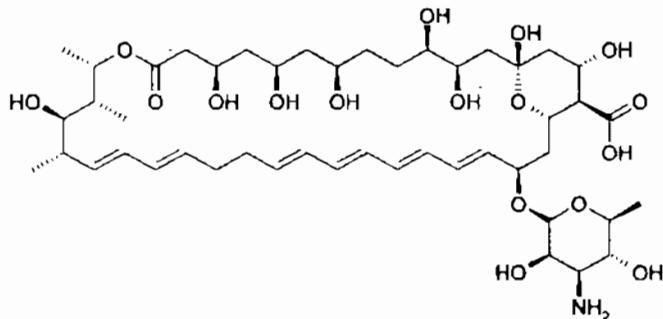
Trong y học dùng các kháng sinh chống nấm sau:

Amphotericin B: từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces nodosus*, dùng điều trị các bệnh ngoài da do *Candida albicans* gây ra.



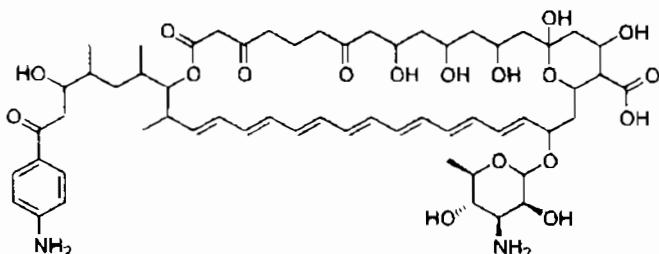
**Amphotericin B**

Nystatin: từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces noursei*, dùng điều trị các bệnh ngoài da và đường tiêu hóa gây ra bởi các chủng *Candida* khác nhau. Dùng dưới dạng kem bôi da và thuốc viên để uống.



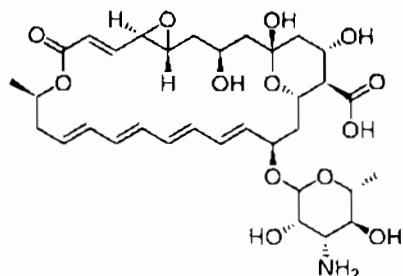
**Nystatin**

Candidicidin: từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces griseus*, dùng điều trị các bệnh do Candida gây ra ở âm đạo dưới dạng thuốc mỡ hay thuốc trứng.



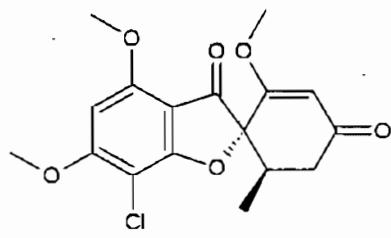
**Candidicidin**

Natamycin: từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces natalensis*, dùng điều trị các bệnh do candida gây ra ở mắt (nhổ mắt).



**Natamycin**

Griseofulvin: từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces griseofulvum* dùng để điều trị các bệnh do các nấm men *Trichophyton*, *Mierosporum*, *Epidermophyton* gây ra ở thân thể, móng tay, tóc và chân, dùng dưới dạng thuốc uống. Người lớn uống 0,5–1g/ngày.



**Griseofulvin**

Các kháng sinh này được sản xuất bằng phương pháp lên men nuôi cấy các chủng *Streptomyces* khác nhau.

## CÂU HỎI ÔN TẬP CHƯƠNG 6

1. Ai là người phát hiện ra penicillin đầu tiên và nước nào sản xuất penicillin đầu tiên?
2. Thế nào là kháng sinh  $\beta$ -lactam?
3. Tại sao y học hiện đại lại sử dụng nhiều các penicillin bán tổng hợp?
4. Ai phát minh ra cephalosporin C?
5. Có mấy thế hệ cephalosporin bán tổng hợp? Cho ví dụ từng thế hệ.
6. Các chất ức chế  $\beta$ -lactamase là gì?
7. Tại sao hiện nay lại ít sử dụng streptomycin?
8. Các kháng sinh macrolid là các chất gì? Công dụng của chúng.
9. Tetracyclin dùng làm gì? Các dẫn chất chính của nó là các kháng sinh nào?
10. Vancomycin thuộc nhóm kháng sinh nào? Công dụng của nó.
11. Các kháng sinh nào có tác dụng trị bệnh Hodgkin?
12. Rifampin có hoạt tính điều trị bệnh gì?

# 7 CÁC ACID BÉO CHƯA NO VÀ CÁC PROSTAGLANDIN

## GIỚI THIỆU CHUNG

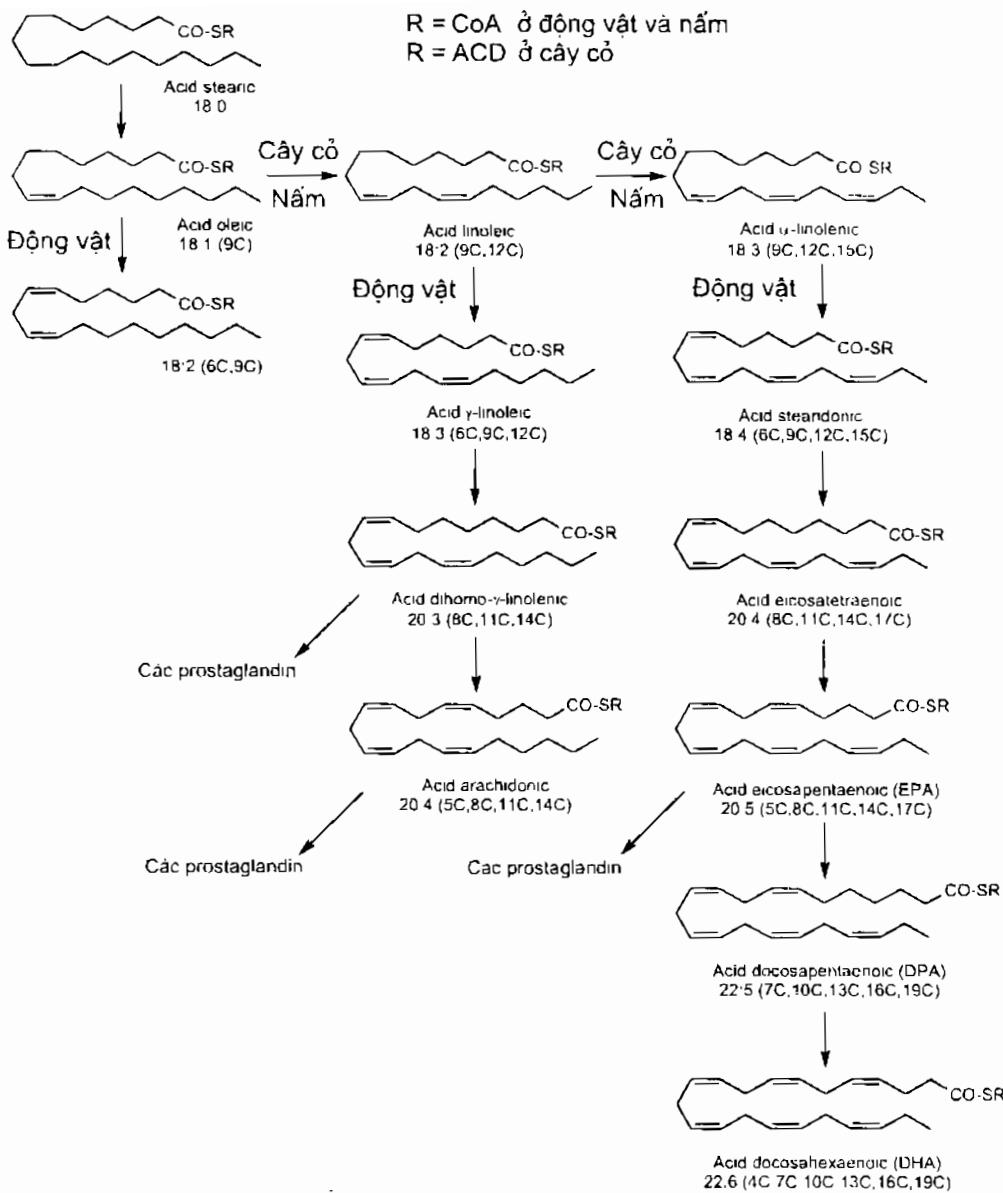
Các acid béo và các acid béo chưa no là những chất rất cần thiết cho cơ thể. Các acid béo tạo ra năng lượng hoạt động cho cơ thể, đó là các acid butyric, acid caproic, acid caprylic, acid capnic, acid lauric, acid mynistic, acid palmitic, acid stearic, acid arachidonic, acid behenic, acid lignoceric, acid cerotic, acid montanic, acid melissic.

Các acid béo chưa no đóng nhiều vai trò và chức phận trong hoạt động của cơ thể, do trong phân tử của chúng có nhiều dây nối đôi mà chúng có hoạt tính chống oxy hoá mạnh. Các acid béo chưa no gồm các acid sau:

	Tên acid	Số nối đôi và vị trí liên kết đôi
	Acid palmitoleic	16:1 (9C) <sup>(*)</sup>
	Acid oleic	18:1 (9C)
	Acid cis-vaccenic	18:1 (11C)
	Acid linoleic	18:2 (9C,12C)
ω-3	Acid α-linolenic	18:3 (9C,12C,15C)
ω-6	Acid γ-linolenic	18:3 (6C,9C,12C)
	Acid gadoleic	20:1 (9C)
ω-6	Acid arachidonic	20:4 (5C,8C,11C,14C)
ω-3,6	Acid eicosapentaenoic (EPA)	20:5 (5C,8C,11C,14C,17C)
	Acid erucic	22:1 (13C)
ω-3,6	Acid docosapentaenoic (DPA)	22:5 (7C,10C,13C,16C,19C)
ω-3,6	Acid docosahexaenoic (DHA)	22:6 (4C,7C,10C,13C,17C,19C)
	Acid nervonic	24:1 (15C)

(\*) 16 là số nguyên tử cacbon, 1 là số dây nối đôi, 9C là vị trí dây nối đôi.

Quá trình sinh tổng hợp một số acid béo chưa no được tiến hành trong động vật, cây cỏ và nấm như sau:



Các chất acid béo chưa no được dùng nhiều nhất hiện nay là DHA và EPA. Hai chất này có nhiều trong cá sống ở nước biển lạnh và sâu như cá mập, cá hồi. Trong cơ thể người, DHA có nhiều ở não, võng mạc, là chất rất cần thiết cho các chức năng hoạt động của não bộ và của mắt. Cơ thể người không thể tự sinh tổng hợp được 2 chất này mà phải được cung cấp qua thực phẩm, nhất là các loại cá biển.

DHA và EPA còn có tác dụng phòng và hỗ trợ điều trị bệnh tim mạch, nhất là bệnh động mạch vành, chúng còn làm giảm hàm lượng triglycerid cao trong máu. DHA và EPA còn được dùng cho trẻ em vì chúng cần thiết cho các hoạt động chức năng của não và sự phát triển của hệ thần kinh của trẻ em đang trong giai đoạn trưởng thành và chúng có nhiều trong chất xám của não và là thành phần quan trọng cấu tạo tế bào võng mạc mắt, nên chúng giúp tăng cường trí nhớ và giúp tăng khả năng của thị giác của trẻ. Người lớn ngày uống 120mg DHA, 180mg EPA, có thể phối hợp với vitamin E.

Dầu everning primirose được lấy từ hạt của cây *Oenothera biennis*, có nguồn gốc Bắc Mỹ, nay được trồng ở nhiều nước khác, hạt có chứa 24% dầu, trong đó có nhiều các glycerid của các acid béo chưa no như acid linoleic (65 – 80%), acid γ-linolenic (7 – 14%) còn gọi là acid gamolenic. Do có chứa nhiều acid γ-linolenic nên dầu này được dùng rộng rãi trong y học như điều trị rối loạn kinh nguyệt, xơ cứng mạch máu, đau ngực và cả bệnh eczema,... ngoài ra còn dùng trong điều trị đái tháo đường, ngộ độc rượu và các bệnh tim mạch.

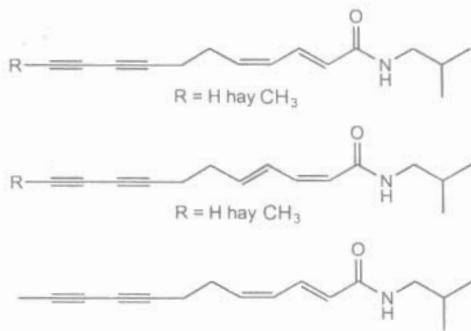
Dầu borage lấy từ hạt cây *Borago officinalis*, có công dụng tương tự dầu everning primirose. Dầu này chứa hàm lượng cao acid γ-linolenic (23 – 26%) nhưng chứa ít acid linoleic.

## 7.1. CÁC ACID BÉO ACETYLENIC

Là các acid béo có cấu tạo acetylenic (có thể một hay nhiều hơn cầu acetylen). Các acid này có trong một số cây họ Compositae/Asteraceae, Umbelliferae/Apiaceae, trong một số nấm mốc nhóm *Basidiomycetes*. Đặc biệt trong rễ các loại cúc nhím như *Echinacea purpurea*, *E. pallida* có nguồn gốc Bắc Mỹ, có chứa các hoạt chất alkylamid, các dẫn chất của acid caffeic.

Các chất này có tác dụng tăng cường miễn dịch, chống viêm, chống vi khuẩn và siêu vi khuẩn. Cao cúc nhím được dùng rất rộng rãi trong y học hiện đại để phòng và điều trị bệnh cảm lạnh do có hoạt tính tăng cường miễn dịch cao.

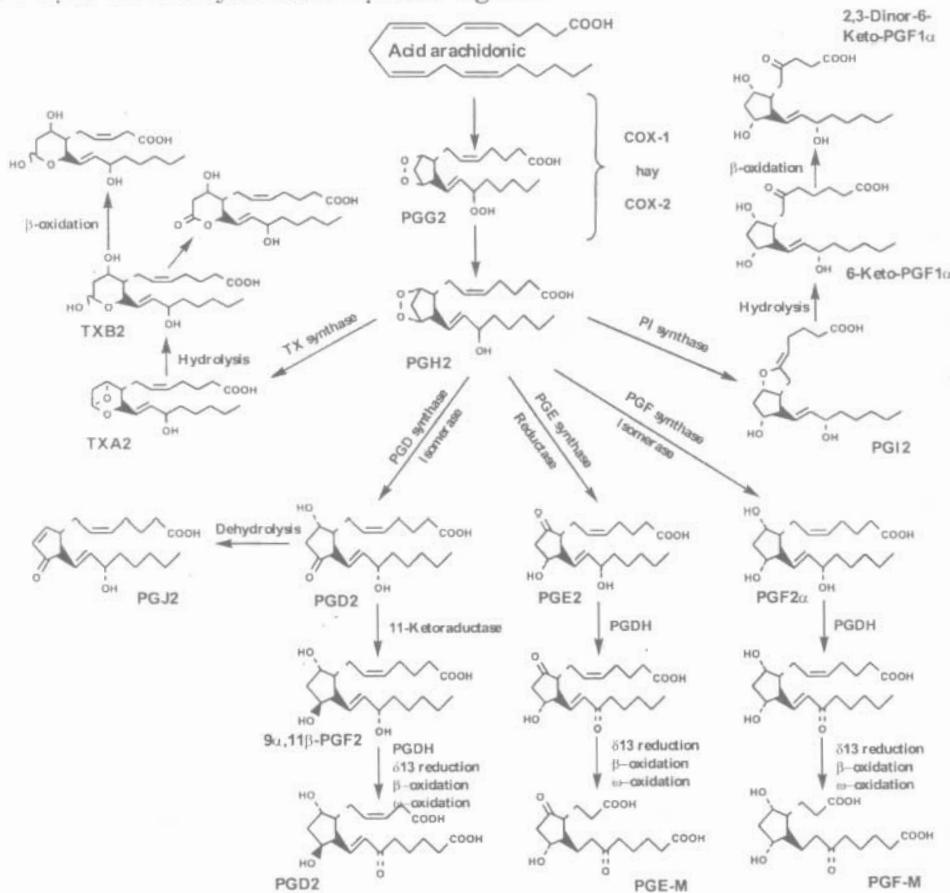
Ngoài ra cúc nhím còn có chứa acid chiconic. Rễ của *E. purpurea* có chứa 12 alkylamid, trong đó chủ yếu là các C<sub>12</sub>-dien-diyne.



Các dien-diyn alkylamid (amid của các acid béo dien-diyn) trong rễ cúc nhím.

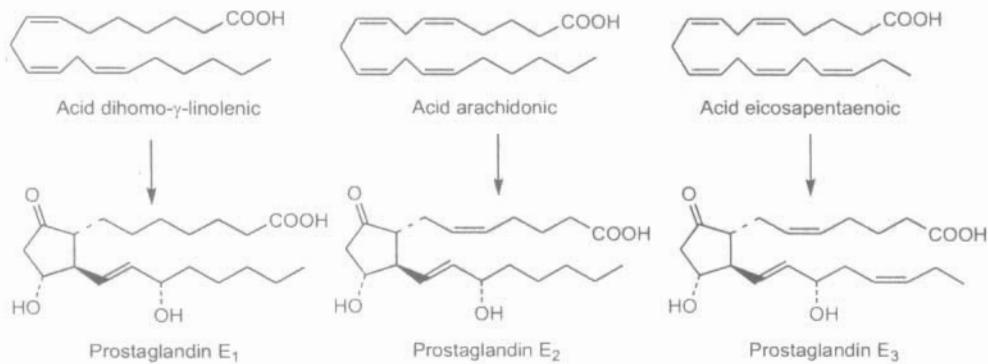
## 7.2. CÁC PROSTAGLANDIN

Các prostaglandin (PG) là một nhóm chất có cấu tạo hóa học cải tiến các acid béo 20 cacbon lần đầu tiên được chiết từ tinh hoàn và các dịch chiết tuyến tiền liệt của người.



Chuyển hóa acid arachidonic thành các prostaglandin ở người.

Hiện nay đã biết chúng có nhiều trong các mô động vật nhưng với hàm lượng rất thấp và chúng có nhiều hoạt tính được lý đối với người và động vật. Chúng có tác dụng giống như các hormon với liều rất nhỏ điều chỉnh huyết áp, co bóp cơ trơn, tiết dịch dạ dày và đông máu. Các PG được sinh tổng hợp trong cơ thể từ các acid béo như acid dihomo- $\gamma$ -linolenic, acid arachidonic, acid  $\Delta_{5,8,11,14,17}$ -eicosapentaenoic.



Như đã trình bày, các PG có ở hầu hết các mô của cơ thể nhưng với hàm lượng rất nhỏ. Lần đầu tiên từ dịch tinh hoàn cừu đã chiết được PGE<sub>1</sub> và PGF<sub>1 $\alpha$</sub> . Ngoài 2 chất trên, còn có mặt các chất PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> và PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  trong tự nhiên. Từ san hô mềm *Plexaura homomalla* ở vùng biển Caribe đã chiết được hàm lượng cao các este PG (2 – 3%) mà chủ yếu là đồng phân C<sub>15</sub> của PGA<sub>2</sub> (1 – 2%). Các PGA, PGE và PGF có nhiều trong các loại san hô mềm, đặc biệt là Plexaura. Từ đồng phân C<sub>15</sub> của PGA<sub>2</sub> có thể chuyển hóa bán tổng hợp thành các PG khác nhau.

Các PGs cũng đã được điều chế bằng tổng hợp hóa học. Các PG có nhiều hoạt tính được lý như tác dụng co và dãn cơ trơn của dạ con, của hệ thống tim mạch, đường tiêu hóa và các mô phổi. Chúng có thể ức chế sự tiết dịch dạ dày, kiểm soát huyết áp, ức chế quá trình đông máu. Một số PG nhóm A và J có hoạt tính cao chống ung thư.

Tuy có nhiều hoạt tính được học, nhưng các PG gây ra nhiều tác dụng phụ nguy hiểm nên hạn chế việc sử dụng chúng trong y học.

PGE<sub>2</sub> (Dinoproston) là thuốc được dùng trong sản khoa để gây ra thai ở thời kỳ đầu của thai nghén. PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  (Dinoprost) cũng được dùng

gây ra thai. 15-methyl- PGF<sub>2α</sub> (Cacboprost) là chất bán tổng hợp có tác dụng gây ra thai tốt, hiệu quả hơn cả oxytoxin. Gemeprost, một dẫn chất bán tổng hợp khác có tác dụng làm mềm và dẫn tử cung. PGE<sub>1</sub> có tác dụng lên cơ tử cung và còn có tác dụng dẫn mạch. PGE<sub>1</sub> (Alprostadil) còn dùng làm thuốc cường dương cho nam giới. PGI<sub>2</sub> (epoprostenol, prostacyclin) có tác dụng hạ huyết áp. Latanoprost có tác dụng điều trị bệnh glaucom ở mắt.

### CÂU HỎI ÔN TẬP CHƯƠNG 7

1. Cấu tạo hóa học và công dụng của DHA, EPA.
2. Cấu tạo hóa học và công dụng của các prostaglandin.

Phần này trình bày các hormon của tuyến yên, tuyến giáp, tuyến tụy và hormon melatonin của tuyến tùng, còn các hormon sinh dục và vỏ tuyến thượng thận đã được trình bày ở chương các chất steroid.

### **8.1. CÁC HORMON TUYẾN YÊN**

Tuyến yên là tuyến nội tiết hết sức quan trọng của cơ thể, có nhiệm vụ kiểm soát nhiều tuyến nội tiết khác. Tuyến yên có 2 phần thùy trước và thùy sau. Thùy trước sinh tổng hợp ra các hormon chính prolactin (PRL), hormon tăng trưởng (GH), hormon hướng vỏ thượng thận (ACTH), hormon hướng hoàng thể (LH), hormon kích thích buồng trứng (FSH), hormon kích thích tuyến giáp (TSH). Thùy sau tuyến yên sinh tổng hợp oxytoxin, vasopressin.

Sau đây trình bày một số hormon thường được sử dụng nhiều trong y học.

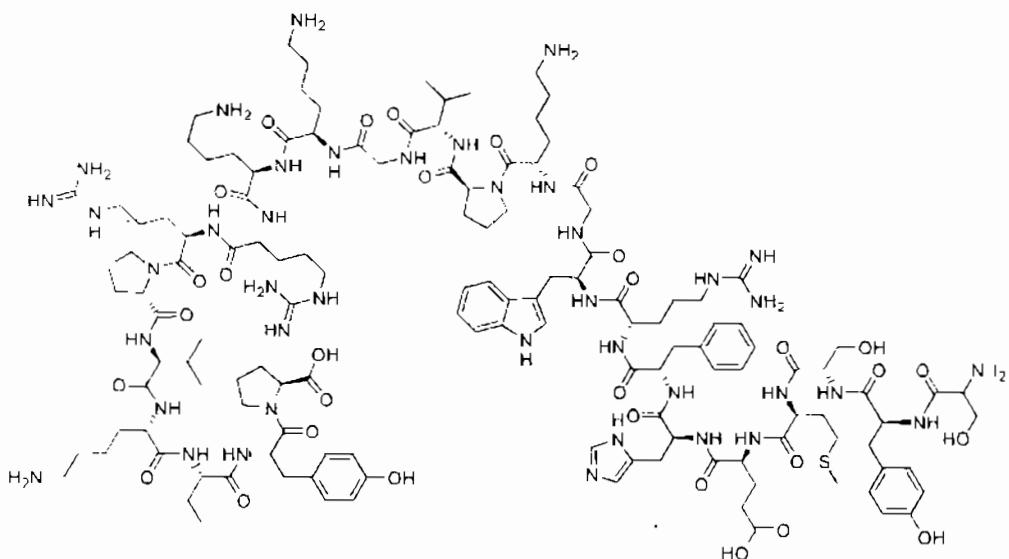
### **8.2. HORMON HƯỚNG VỎ THƯỢNG THẬN**

#### ***Corticotropin (ACTH):***

ACTH được phân lập và xác định bản chất hóa học năm 1950 và sau đó 10 năm đã được tổng hợp toàn phần. Ngày nay, ACTH vẫn được chiết xuất từ thùy trước tuyến yên của lợn hay một số động vật khác và đã được tổng hợp ở quy mô công nghiệp. Nó là một polypeptid gồm 39 gốc acid amin.

Một dẫn chất của ACTH là cosyntropin chỉ có chứa 24 acid amin đầu tiên của cấu tạo ACTH, nhưng vẫn có tác dụng sinh học giống như ACTH mà còn có ưu điểm hơn ACTH vì cosyntropin không gây phản ứng phụ dị ứng. Chất này đã được sử dụng trong điều trị.

Ser – Tyr – Ser – Met – Glu – His – Phe – Arg – Trp – Gly – Lys – Pro –  
Pro – Tyr – Val – Lys – Val – Pro – Arg – Arg – Lys – Lys – Gly – Val –



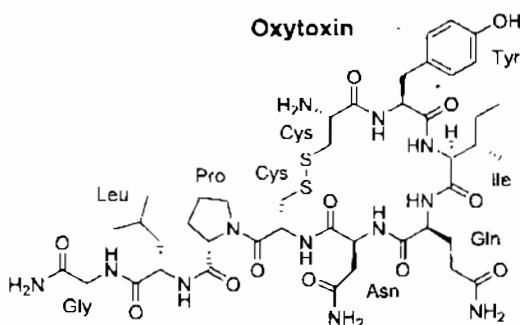
**Cosyntropin**

Tác dụng chủ yếu của ACTH là kích thích vỏ thượng thận sinh tổng hợp các hormon steroid như cortisol, cortison, các androgen và một lượng nhỏ androsteron. ACTH và cosyntropin được dùng làm chất thử để chẩn đoán suy tuyến thượng thận và điều trị cơn múa giật ở trẻ em.

### Oxytoxin:

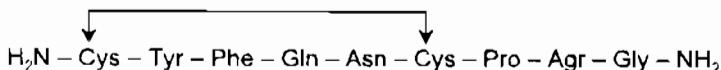
Oxytoxin là một nonapeptid vòng được chiết từ thùy sau tuyến yên của động vật khỏe mạnh và đã được tổng hợp hóa học. Oxytoxin có hoạt tính trợ đẻ, kích thích cơ trơn tử cung và tuyến vú, có tác dụng làm dãn cơ trơn, mạch máu khi dùng liều cao.

Oxytoxin kích thích làm co cơ tử cung và dẫn đến dãn cơ tử cung và làm cho thai nhi được sinh đẻ. Nó là thuốc thúc đẻ, truyền tĩnh mạch. Còn dùng để điều trị sảy thai và chảy máu sau khi sinh. Nó còn giúp tuyến vú dễ dàng tiết sữa.

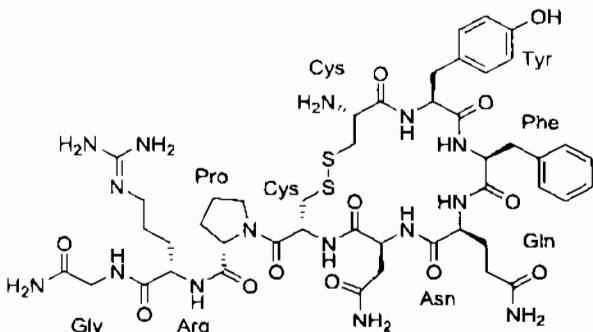


### **Vasopressin:**

Vasopressin cũng là một nonapeptid được chiết từ thùy sau tuyến yên của động vật.



**Vasopressin**



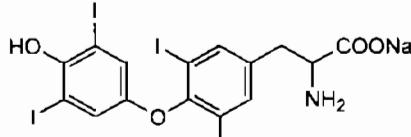
Vasopressin có tác dụng làm tăng độ thấm của tế bào ống góp nên làm tăng việc tái hấp thụ nước, giảm thể tích nước tiểu. Được dùng để điều trị bệnh đái tháo nhạt do cơ thể thiếu vasopressin.

### **8.3. CÁC HORMON TUYẾN GIÁP**

Tuyến giáp nằm ở cổ, trước khí quản gồm 2 thùy nối với nhau qua eo giáp trạng. Tuyến giáp nặng trung bình 12 – 20g trong cơ thể con người. Tuyến giáp sinh tổng hợp 2 hormon chính là thyroxin (còn gọi là levothyroxin) và triiodothyroxin (còn gọi là liothyronin).

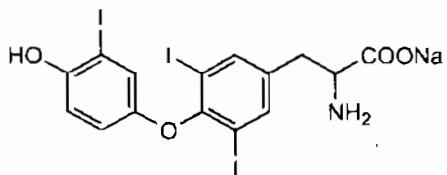
#### **Natri levothyroxin:**

Levothyroxin được Kendall chiết xuất từ tuyến giáp năm 1915 và sau đó Hazzington và Barger đã tổng hợp hóa học. Trong phân tử, levothyroxin có 4 nguyên tử iod. Nó được dùng để điều trị thiểu năng tuyến giáp dưới dạng thuốc viên để uống, có thể tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch. Uống 0,05mg/lần. Ngoài ra còn được dùng để phòng và điều trị bệnh bướu giáp.



Natri levothyroxin

Triiodothyroxin trong phân tử chỉ có 3 nguyên tử iod, nhưng có tác dụng mạnh hơn, nhanh hơn và hấp thụ qua đường tiêu hóa tốt hơn so với so với levothyroxin. Dùng để điều trị thiểu năng tuyến giáp. Uống 0,025mg/lần. Còn dùng để điều trị bệnh bướu giáp đơn thuần.



Natri triiodothyroxin

## 8.4. CÁC HORMON TUYẾN TỤY

Tuyến tụy có những đám tế bào đặc biệt gọi là đảo tụy. Giữa đảo là các tế bào sinh tổng hợp insulin có tác dụng hạ đường huyết, xung quanh là các tế bào alpha, sinh tổng hợp glucagon có tác dụng làm tăng đường huyết.

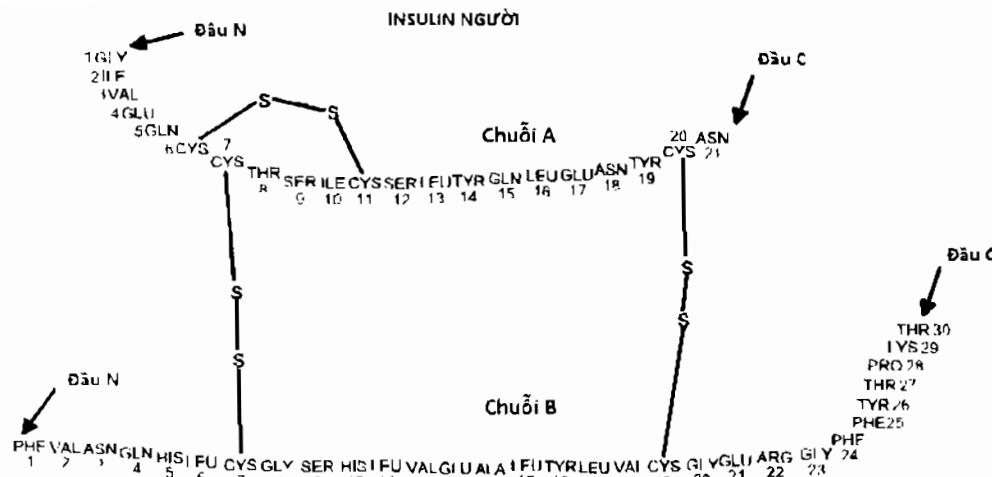
### *Insulin:*

Năm 1922, Banting và Best chiết xuất được insulin từ tuyến tụy của chó. Năm 1951, Sanger và cộng sự đã xác định được cấu tạo hóa học của insulin. Năm 1963, insulin đã được tổng hợp toàn phần. Năm 1972, D. Hodgkin đạt giải Nobel y học và các cộng sự đã dùng tia X để xác định cấu trúc không gian ba chiều của insulin.

Trong các tế bào beta của tuyến tụy, insulin được sinh tổng hợp từ preproinsulin (110 acid amin), chất này tách bỏ 24 acid amin tạo thành proinsulin, cuối cùng mới tạo thành insulin chứa 51 acid amin có 2 chuỗi A và B nối với nhau qua 2 cầu nối disulfide. Khối lượng phân tử của insulin là 5.800.

Trong công nghiệp dược, insulin được chiết từ tuyến tụy của lợn, bò,... Muốn có insulin người, thì sản xuất bằng bán tổng hợp từ insulin lợn hay bằng công nghệ sinh học tái tổ hợp.

Cấu tạo hóa học của insulin bò, lợn, ngựa có một vài vị trí acid amin khác nhau nhưng có tác dụng như nhau, nhất là insulin của lợn và insulin của người.

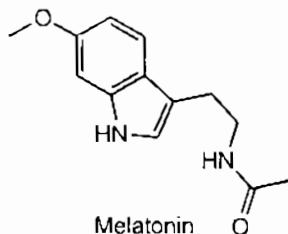


	Chuỗi A			Chuỗi B		
	8	9	10	28	29	30
Insulin người	Thr	Ser	Ile	Pro	Lys	Thr
Insulin lợn	Thr	Ser	Ile	Pro	Lys	Ala
Insulin bò	Ala	Ser	Val	Pro	Lys	Ala

Insulin có tác dụng điều hòa sự dự trữ và chuyển hóa của hydratcacbon, protein và lipid. Insulin có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường và các biến chứng của nó. Dùng điều trị bệnh đái tháo đường type 1, là bệnh mà cơ thể không thể sinh tổng hợp được insulin (điều trị thay thế). Tiêm dưới da 0,5 – 1,2 IU/ngày. Một đơn vị quốc tế insulin bò chứa 0,03891mg; của lợn chứa 0,03846mg; của người chứa 0,03846mg.

## 8.5. HORMON TUYẾN TÙNG

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamin) là một hợp chất thiên nhiên có trong một số động vật, thực vật và vi khuẩn. Ở các động vật có vú, melatonin được tiết từ tuyến tùng ở não rồi chuyển vào máu. Melatonin được gọi là “hormon bóng đồi”. Melatonin có trong lúa gạo.



Melatonin được chiết xuất năm 1958 từ tuyến tụy của bò bởi Lerner A.B. và cộng sự. Năm 1993, Tan D.X. và cộng sự xác định melatonin có tác dụng chống oxy hóa. Ngoài lúa gạo, melatonin còn có trong chuối, nho, ngũ cốc và cây cỏ, trong dầu olive và trong rượu vang, bia nhưng với lượng rất nhỏ.

Ở người, melatonin được tiết ra ở tuyến tùng. Nó có hoạt tính tạo giấc ngủ, sau đó 90% melatonin được bài tiết qua gan, một số được bài tiết theo nước tiểu, một số ít qua mồ hôi.

Trong cơ thể người, cơ thể có hàm lượng melatonin cao nhất vào nửa đêm và sau đó giảm dần cho đến sáng. Vì vậy uống melatonin 1 giờ trước khi đi ngủ sẽ tạo được giấc ngủ tốt. Melatonin còn có hoạt tính chống oxy hóa ở thực nghiệm trên động vật, melatonin còn có tác dụng bảo vệ ADN khỏi bị tổn thất do một số chất gây ung thư, có tác dụng bảo vệ não. Melatonin còn có tác dụng hạn chế các tác hại gây ra bởi bệnh Parkinson và còn có tác dụng tăng cường miễn dịch, chống các vi khuẩn và virus gây bệnh và ung thư.

Chỉ định chủ yếu của melatonin là gây ngủ, điều trị cho các bệnh nhân mất ngủ, dùng lâu có tác dụng tạo giấc ngủ tốt cho người cao tuổi. Dùng với liều 3mg melatonin/ngày. Trong công nghiệp dược, melatonin được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hóa học.

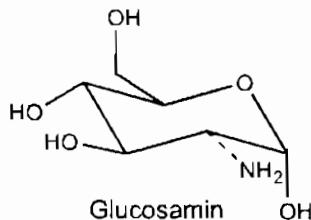
### CÂU HỎI ÔN TẬP CHƯƠNG 8

1. Công thức và công dụng của ACTH.
2. Nguồn gốc và công dụng của oxytoxin và vasopressin.
3. Các hormon tuyến giáp, công dụng của chúng trong y học.
4. Vai trò của insulin trong cơ thể người, công dụng của insulin.
5. Melatonin dùng làm gì?

Trong phần này trước hết xin trình bày các nguyên liệu thực phẩm chức năng đang được sử dụng rộng rãi trên thế giới. Đó là glucosamin, MSM, chondroitin, curcuminoid, resveratrol, mangosteen,... coenzym Q10, một số amino acid và cần sa có chứa tetrahydrocannabinol.

### 9.1. GLUCOSAMIN

Glucosamin – C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>N là một đường amino, glucosamin có trong cấu tạo của chitin và chitosan có nhiều trong vỏ tôm, cua,... Glucosamin là một monosaccharid được sản xuất từ phế liệu vỏ tôm, cua bằng phương pháp phân ly bởi acid vô cơ như HCl.



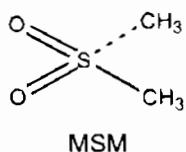
Glucosamin được dùng để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh thấp khớp, viêm khớp. Nó là tiền chất của glucosaminoglycan, một thành phần chủ yếu của khớp xương.

Dùng điều trị thoái hóa khớp, thấp khớp, thường được phối hợp với chondroitin và MSM (Methyl sulphonylmethan) và curcuminoid. Liều dùng glucosamin dưới dạng muối chlohydrat hay sulfat là 250 – 500mg/ngày.

Hải sâm có chứa nhiều glucosamin, chondroitin nên cũng được dùng ở Mỹ để điều trị thấp khớp. Năm 2009, các nhà khoa học đã xác định sự kết hợp glucosamin và chondroitin có tác dụng chống đau trong thấp khớp, viêm khớp.

## 9.2. METHYLSUNFONYL METHAN (MSM)

MSM là một chất hữu cơ chứa lưu huỳnh  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2$ :

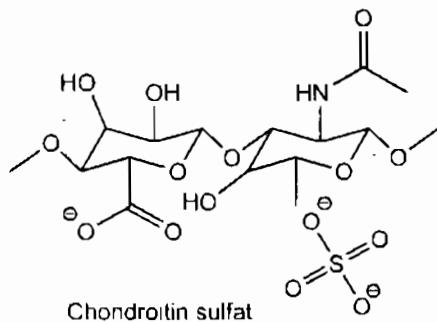


MSM có trong một số thực vật và động vật, hiện đã được tổng hợp hóa học từ DMSO (Dimethyl sulfoxide). MSM có tác dụng chống viêm, chống thấp khớp, tốt nhất là dùng phối hợp với glucosamin và chondroitin, ngoài ra còn dùng để chống dị ứng do thời tiết. MSM ít độc, LD<sub>50</sub> là 17,5g/kg thể trọng súc vật thử nghiệm. Người lớn có thể dùng 1 g/ngày MSM.

## 9.3. CHONDROITIN SULFAT SODIUM

Chondroitin sulfat sodium là muối natri của mạch glycosaminoglycan đã được sulfat hóa, được điều chế từ sụn bò, lợn, cá mập,... Chondroitin sulfat sodium chứa chủ yếu muối natri của este sulfat của N-acetyl chondrosamin (2-acetamido-deoxy- $\beta$ -D-galactopyranose) và acid polymé glucuronic, các đường hexose có liên kết chính  $\beta$ -1,4 và  $\beta$ -1,3 trong polyme.

Chondroitin sulfat là một thành phần cấu tạo quan trọng của khớp xương và nó tạo cho khớp chịu được các sức ép. Chondroitin sulfat và glucosamin được sử dụng rộng rãi để điều trị thấp khớp, viêm khớp.

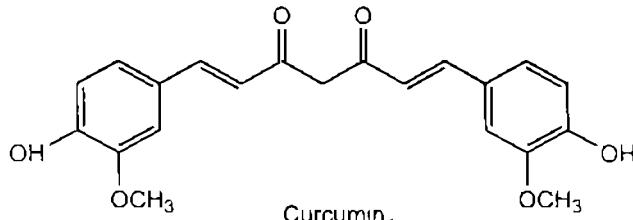


Chondroitin sulfat còn có tác dụng phòng và hỗ trợ điều trị bệnh mắt. Trong sụn cá mập và hải sâm có chứa nhiều chondroitin.

#### 9.4. CURCUMINOID

Các chất curcuminoid được chiết xuất từ củ nghệ – *Curcuma longa* trong đó chủ yếu có curcumin, demethoxy curcumin và bis demethoxycurcumin.

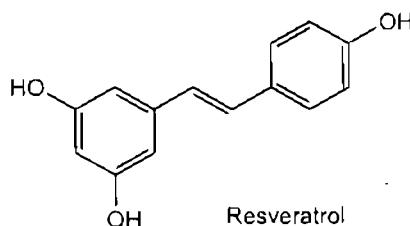
Curcumin chiếm khoảng 80% các chất curcuminoid. Curcuminoid ở dưới dạng bột vàng cam đậm, không tan trong nước, tan trong aceton.



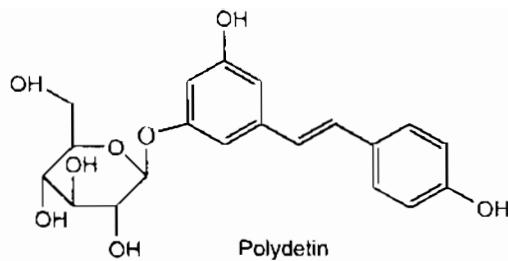
Curcuminoid có hoạt tính chống oxy hóa mạnh do trong phân tử curcumin có 2 nhóm phenol, chúng có tác dụng chống viêm. Còn có tác dụng phòng bệnh ung thư đường ruột. Curcuminoid và cao củ nghệ dùng để trị thấp khớp, viêm khớp, viêm loét dạ dày, giải độc gan, làm đẹp da, làm mau lành vết thương. Dùng uống người lớn 100 – 300mg curcuminoid, ngày chia làm 2 lần.

#### 9.5. RESVERATROL (3,5,4-trihydroxy-trans-stilben)

Resveratrol là một polyphenol có nhiều trong quả nho, nhất là ở hạt nho đỏ. Nó có hoạt tính chống oxy hóa mạnh, chống ung thư, chống viêm, hạ đường huyết, phòng và điều trị bệnh tim mạch, chống lão hóa, trị bệnh lú lẫn ở người già.



Resveratrol còn có trong hạt lạc, nhiều hơn là vỏ đỏ của hạt lạc. Nguồn nguyên liệu để điều chế resveratrol là củ cốt khí – *Polygonum cuspidatum*. Trong củ này có chứa glycosid của resveratrol, polydetin, đem thủy phân glycosid thì nhận được resveratrol. Cây cốt khí có nhiều ở Việt Nam.

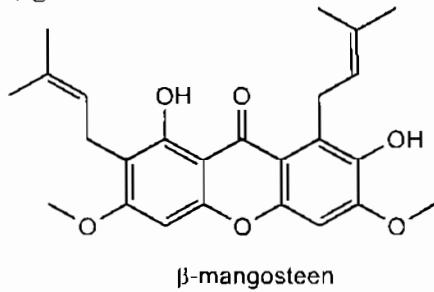


## 9.6. MANGOSTEEN

Quả măng cụt – *Garcinia mangostana* là quả thực phẩm có nhiều ở Đông Nam Á, Ấn Độ. Quả có thịt ngon, bổ nên được gọi là Nữ hoàng của các loại quả (Queen of fruit). Toàn quả măng cụt, nhất là vỏ quả có chứa hỗn hợp các chất  $\alpha$ -mangosteen,  $\beta$ -mangosteen, normangosteen, gartamin. Hỗn hợp các chất này được gọi là mangosteen.

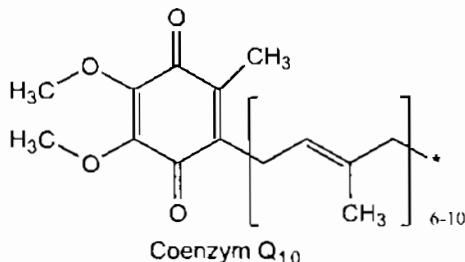
Mangosteen có nhiều nhất ở vỏ quả, có các tác dụng chống oxy hóa, chống viêm, chống vi khuẩn, chống virus, chống ung thư, nâng cao khả năng miễn dịch cho cơ thể.

Mangosteen được bào chế dưới dạng viên nang (từ 200 – 500mg/viên) để hỗ trợ điều trị viêm khớp, viêm gan, tăng cường miễn dịch. Ngoài ra còn có các loại nước uống điều chế từ vỏ quả hay toàn quả măng cụt để chống viêm, giải khát.



## 9.7. COENZYME Q<sub>10</sub>

Coenzym Q<sub>10</sub> còn gọi là ubiquinon, ubidecarenon, coenzym Q, CoQ<sub>10</sub>, CoQ,... đó là một 1,4-benzoquinon mà Q là chỉ số nhóm quinon, ở đây là 10 đơn vị nhỏ isoprenyl.



Giáo sư Fredrick L và cộng sự năm 1957 đã phát hiện ra coenzym Q<sub>10</sub>. Năm 1958, tiến sĩ Karl Folker và cộng sự đã xác định được cấu tạo hóa học của chất này.

Coenzym Q<sub>10</sub> có trong màng của nhiều cơ quan của cơ thể. Coenzym Q<sub>10</sub> là chất bổ sung dinh dưỡng được dùng rộng rãi ở Mỹ sau omega-3 ( $\omega$ -3) và đa vitamin. Coenzym Q<sub>10</sub> có tác dụng điều trị các rối loạn chuyển hóa cho những người không có khả năng sinh tổng hợp coenzym Q<sub>10</sub>.

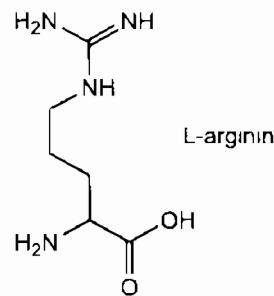
Coenzym Q<sub>10</sub> bảo vệ các chức phận của hệ tim mạch. Thiếu coenzym Q<sub>10</sub> gây nên bệnh suy tim. Ở một số nước châu Âu, coenzym Q<sub>10</sub> là thuốc, ở một số nước chỉ là thực phẩm chức năng.

Coenzym Q<sub>10</sub> có tác dụng điều trị bệnh đau nửa đầu, ung thư. Nó còn có tác dụng hạ huyết áp, còn được dùng để điều trị bệnh Parkinson với liều 1.200mg/ngày.

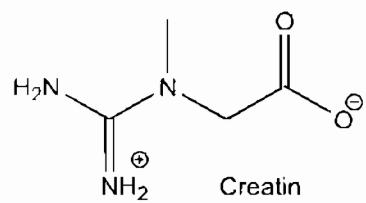
## 9.8. ARGININ

Là một  $\alpha$ -aminoacid. Dạng L-arginin là một trong 20 amino acid thường gặp. Năm 1886, nhà hóa học Thụy Sỹ Emst Shultze đã chiết được arginin. Cơ thể sinh tổng hợp được L-arginin.

Arginin đóng vai trò quan trọng trong sự phân chia tế bào, làm mau lành các vết thương, tăng khả năng miễn dịch. Arginin kết hợp với các proanthocyanidin và yohimbin có tác dụng điều trị rối loạn cương dương. Arginin làm tăng sinh tổng hợp nitric oxyd (NO) trong cơ thể, làm giảm huyết áp, sửa chữa các sai sót ở các mô, tăng sinh tổng hợp hormon tăng trưởng HGH.



## 9.9. CREATIN



Là một acid hữu cơ chứa N, có trong một số động vật, có hoạt tính cung cấp năng lượng cho các tế bào trong cơ thể, trước hết là các cơ bắp bằng cách tăng cường sự tạo thành ATP (adenosin triphosphat).

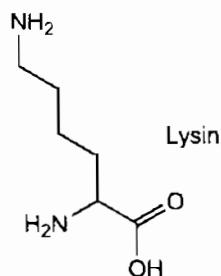
Năm 1832, M.E. Chereul đã tách chiết được creatin từ cơ bắp.

Cơ thể người sinh tổng hợp được creatin. Creatin được dùng cho

các vận động viên thể dục, thể thao để tăng cơ bắp và tăng cường luyện tập nặng nề, tiêu thụ nhiều năng lượng, tăng thành tích thi đấu. Creatin có nhiều trong các loại thịt màu đỏ như thịt bò.

### 9.10. LYSIN

Lysin là một amino acid rất cần thiết cho cơ thể mà cơ thể không tự sinh tổng hợp được nó.



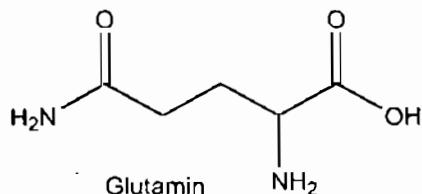
Trong công nghiệp Dược, lysin được sản xuất bằng nuôi cấy *Corynebacterium glutamicum*, mỗi năm sản xuất 600.000 tấn lysin trên thế giới.

Lysin có trong thực phẩm (nhất là rau xanh), ngoài ra lysin còn có trong ngũ cốc. Lysin chủ yếu dùng cho trẻ em để tăng cường chiều cao và tăng khôi lượng. Thiếu lysin thì sức đề kháng của cơ thể giảm sút.

### 9.11. GLUTAMIN

Là một trong 20 amino acid thường gặp. Nó không phải là một amino acid cần thiết cho cơ thể.

Trong cơ thể, nó có vai trò tổng hợp protein và các amino acid khác, điều chỉnh sự cân bằng acid – base trong ruột, tạo năng lượng cho tế bào, cung cấp nitrogen cho các quá trình đồng hóa trong cơ thể, cung cấp cacbon cho quá trình tái tạo vòng acid citric.



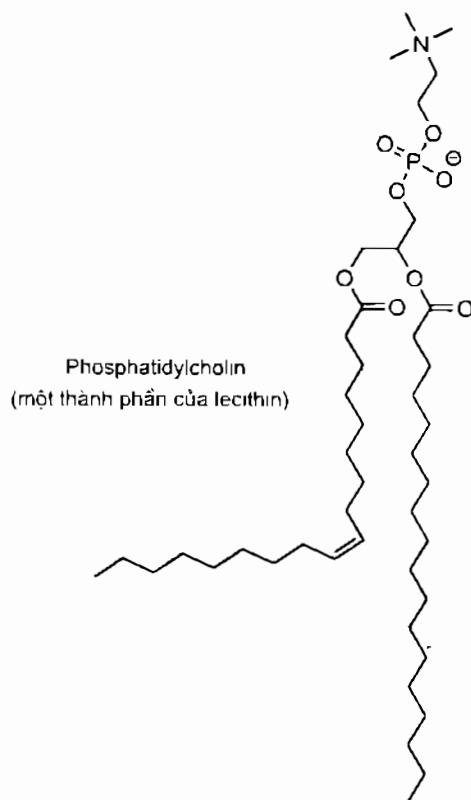
Glutamin được dùng trong điều trị các bệnh nặng, chấn thương, bỏng, các hậu quả xáu do hóa trị liệu ung thư, làm mau lành vết thương, vết mổ, còn làm tăng khôi lượng cơ bắp và dùng cho các vận động viên thể dục thể thao, ngoài ra nó còn làm tăng hàm lượng HGH trong máu do có tác dụng kích thích thùy trước tuyến yên.

## 9.12. LECITHIN

Là hỗn hợp một nhóm các chất béo màu vàng nâu, có trong một số động vật và thực vật mà nhiều nhất ở đậu tương và lòng đỏ trứng gà. Chúng có chứa acid phosphoric, cholin, các acid béo, glycerol, glycolipid và các phospholipid (như phosphatidylcholin, phosphatidyl ethanolamin, phosphatidyl inositol). Năm 1847, T. Globley (Pháp) đã xác định được cấu trúc hóa học của phosphatidylcholin.

Lecithin trong công nghiệp được chiết từ đậu tương bằng hexan, lecithin có tác dụng tốt cho các hoạt động của não bộ, điều trị bệnh hàm lượng cao cholesterol trong máu và ngoài ra còn có tác dụng giảm cân.

Liều dùng 1.200mg/ngày cho người lớn.



## 9.13. CẦN SA

Cần sa (*Cannabis sativa*) là cây mọc hàng năm được trồng nhiều ở Ấn Độ và ở nhiều nước khác để lấy sợi (hemp) và hạt (làm dầu hạt).

Cần sa là một loại ma túy gây ảo giác rất nguy hiểm, bộ phận dùng là đỉnh cây mang hoa của các cây cái (lấy ở giai đoạn ra hoa và quả), có thể dùng bộ phận này để sấy khô để hút hay lấy nhựa từ sản phẩm tươi bằng các cách khác nhau như đập cây tươi vào vải thô để lấy nhựa, hay chiết nhựa bằng cồn. Có thể lấy được 15–20% nhựa từ cần sa Ấn Độ. Các hoạt chất chính của cần sa được gọi là các cannabinoid, có khoảng hơn 60 chất khác nhau. Chất chính là tetrahydrocannabinol (THC) có hoạt tính mạnh lên hệ thần kinh. Ngoài ra, còn có cannabinol (CBN) và cannabidiol (CBD) có tác dụng yếu không đáng kể lên hệ thống thần kinh.

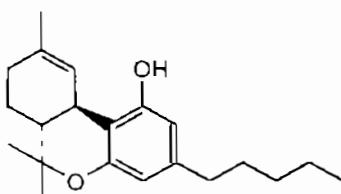
THC có nhiều trong lá nhô (1 – 3%), trong đinh hoa (3 – 7%), trong nhựa (14 – 25%) và trong dầu (60%).

Khi hút cần sa, tác dụng ảo giác mạnh hơn là khi uống. Dùng cần sa tạo ra các ảo giác như các rối loạn về màu sắc, tiếng ôn, lâng lâng như say rượu, suy giảm trí nhớ.

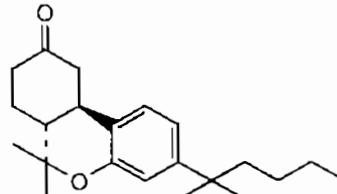
Trong y học cổ truyền, cần sa được dùng làm thuốc giảm đau và trấn tĩnh. Cần sa có tác dụng làm giảm nôn mửa khi các bệnh nhân dùng hóa trị liệu chữa ung thư.

Cần sa là một loại ma túy nguy hiểm, loại có hoạt tính cao nhất là cần sa Ấn Độ *Canabis sativa var Indica*, còn cần sa Trung Quốc có ở Nam Trung Quốc và Bắc Việt Nam (lanh mèo) *Canabis sativa var sinensis* chứa ít THC hơn và được trồng để lấy sợi.

Y học dùng THC (dưới tên dronabinol) để hạn chế nôn mửa cho bệnh nhân dùng thuốc trị liệu ung thư, nhưng tốt hơn là dùng dẫn chất bán tổng hợp của nó là nabilon thì hiệu quả chống nôn mửa tốt hơn đồng thời hạn chế được các tác dụng phụ của thuốc.



TCH



Nabilon

### CÂU HỎI ÔN TẬP CHƯƠNG 9

1. Nguồn gốc, công thức và công dụng của glucosamin.
2. Nguyên liệu nào có chứa nhiều chondroitin và công dụng của chondroitin?
3. Hoạt chất chính của củ nghệ là chất gì? Công dụng của nó trong y học.
4. Polydatin có trong cây gì? Thủy phân nó sẽ cho chất có tác dụng gì?
5. Các xanthon của vỏ quả măng cụt có hoạt tính gì?
6. Nguồn gốc và công dụng của Coenzym Q<sub>10</sub> trong y học.
7. Công dụng của arginin, creatin và lysin.
8. Độc tính của cần sa thể hiện như thế nào? Hoạt chất độc của cần sa là chất gì?

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. Phan Quốc Kinh, *Nghiên cứu những alkaloid chiết xuất từ các cây thuốc Việt Nam*, Trường Đại học Dược Hà Nội, 1971.
2. Phan Quốc Kinh, *Các chất steroid dùng làm thuốc*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1984.
3. Phan Quốc Kinh, Phạm Gia Khôi, Nguyễn Lân Dũng, *Các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 1988.
4. Phan Quốc Kinh, *Các chất ma túy và thuốc cai nghiện*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 1992.
5. Phan Quốc Kinh, *Các chất ma túy ở Việt Nam*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 1995.
6. Nguyễn Thiện Luân, Lê Doãn Diên, Phan Quốc Kinh, *Thực phẩm thuốc và thực phẩm chức năng*, Nhà xuất bản Nông nghiệp, Hà Nội, 1997.
7. Nguyễn Văn Đàm, Phan Quốc Kinh, Ngò Ngọc Quyến, *Các thuốc chống thụ thai*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1998.
8. Phan Quốc Kinh, *Kéo dài tuổi thanh xuân*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2000.
9. Phan Quốc Kinh, *Thuốc Nam chữa bệnh cho người nghèo ở Nông thôn và Miền núi*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2001.
10. Nguyễn Thiện Luân, Lê Doãn Diên, Phan Quốc Kinh, *Các chất bổ sung dinh dưỡng – Ngành Khoa học Công nghệ mới của thế kỷ 21*, Nhà xuất bản Nông nghiệp, Hà Nội, 2001.
11. Phan Quốc Kinh, *Một số ý kiến về phát triển Công nghiệp Hóa Dược ở Việt Nam từ nay đến năm 2010*, Trung tâm Thông tin Khoa học Kỹ thuật Hóa chất, Hà Nội, 2003.
12. Phan Quốc Kinh, *Các chất kháng sinh*, Trung tâm Thông tin Khoa học Kỹ thuật Hóa chất, Hà Nội, 2004.
13. Phan Quốc Kinh, *Các hóa dược nguồn gốc thiên nhiên ở Việt Nam – Triển vọng và phát triển*, Trung tâm Thông tin Khoa học Kỹ thuật Hóa chất Hà Nội, 2005.
14. Trần Đáng, Phan Quốc Kinh, Hoàng Tích Huyền, Phạm Hưng Cửng, Nguyễn Xuân Hoàng, Nguyễn Bá Hoạt, *Thực phẩm chức năng*, Nhà xuất bản Hà Nội, 2009.

15. Đỗ Tất Lợi, *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 1999.
16. Phạm Hoàng Hồ, *Cây có vị thuốc ở Việt Nam*, Nhà xuất bản Trẻ TP. Hồ Chí Minh, 2006.

### Tiếng Anh

17. David A. Williams, Thomas L. Lemke, *Foye's principles of medicinal chemistry*, Lippincott. William & Wilkins, Philadelphia, 2002.
18. Paul M. Dewick, *Medicinal natural products*, John Wiley Sons, LTD, 2002.
19. Bruneton J., *Pharmacognosy*, Lavoisier, Andover, 1999.
20. Evans W.C., *Trease and Evans' Pharmacognosy*, W.B. Sounders. New York, 2002.
21. Samuelsson G., *Drugs of natural origin: A textbook of Pharmacognosy*, Swedish Pharmaceutical Press Stockholm, 2004.
22. Raphael Ikan, *Selected topics in the chemistry of natural products*, World Scientific, New Jersey, 2008.
23. Paul M. Coates et al, *Encyclopedia of dietary supplements*, Marcel Dekker, New York, 2005.
24. Pamela Mason, *Dietary supplements*, Pharmaceutical Press, 2007.
25. Dược điển Mỹ 2009. USP.

# MỤC LỤC

Lời giới thiệu .....	3
<b>Chương 1. CÁC ACALOID</b>	
Giới thiệu chung .....	5
1.1. Lý hoá tính của các alcaloid .....	8
1.2. Các phương pháp điều chế các alcaloid .....	8
1.3. Hoạt tính sinh học của các alcaloid.....	10
Câu hỏi ôn tập chương 1 .....	40
<b>Chương 2. CÁC TERPENOID</b>	
Giới thiệu chung .....	41
2.1 Các hemiterpen ( $C_5$ ) .....	42
2.2. Các monoterpen ( $C_{10}$ ) .....	42
2.3. Các sesquiterpen ( $C_{15}$ ) .....	48
2.4. Các diterpen ( $C_{20}$ ) .....	51
2.5. Các sesterterpen ( $C_{25}$ ) .....	54
2.6. Các triterpen ( $C_{30}$ ) .....	55
2.7. Các tetraterpen ( $C_{40}$ ) .....	63
Câu hỏi ôn tập chương 2 .....	72
<b>Chương 3. CÁC STEROID</b>	
Giới thiệu chung .....	74
3.1. Các sterol .....	79
3.2. Các acid mêt .....	81
3.3. Các saponin steroid .....	81
3.4. Các hormon steroid sinh dục .....	88
3.5. Các adrenocorticosteroid.....	104
3.6. Các steroid cường tim .....	109
Câu hỏi ôn tập chương 3 .....	116
<b>Chương 4. CÁC FLAVONOID</b>	
Giới thiệu chung .....	118
4.1. Cúc gai ( <i>Silybum marianum</i> ) .....	123
4.2. Các polyphenol trong lá chè xanh .....	124
4.3. Các isoflavonoid .....	125
Câu hỏi ôn tập chương 4 .....	128
<b>Chương 5. CÁC VITAMIN</b>	
Giới thiệu chung .....	130
5.1. Vitamin A .....	132
5.2. Vitamin D .....	133
5.3. Vitamin E .....	134
5.4. Vitamin K .....	136
5.5. Vitamin B <sub>1</sub> (thiamin, aneurin, biamin).....	137
5.6. Vitamin B <sub>2</sub> (riboflavin) .....	139
5.7. Vitamin B <sub>3</sub> (niacin, acid nicotinic, nicotinamid, vitamin PP) .....	139
5.8. Vitamin B <sub>5</sub> (acid pantothenic) .....	140

5.9. Vitamin B <sub>6</sub> (pyridoxin) .....	141
5.10. Vitamin B <sub>9</sub> (acid folic) .....	141
5.11. Vitamin B <sub>12</sub> (cyanocobalamin và hydroxocobalamin) .....	142
5.12. Vitamin C (acid ascorbic) .....	144
Câu hỏi ôn tập chương 5.....	145
<b>Chương 6. CÁC CHẤT KHÁNG SINH</b>	
Giới thiệu chung.....	146
6.1. Các kháng sinh betalactam ( $\beta$ -lactam) .....	147
6.2. Các kháng sinh aminoglycosid (còn gọi là các aminosid) .....	175
6.3. Các kháng sinh macrolid .....	177
6.4. Các tetracyclin .....	179
6.5. Cloramphenicol.....	181
6.6. Các kháng sinh polypeptid.....	181
6.7. Các kháng sinh trị ung thư .....	185
6.8. Các kháng sinh trị lao .....	187
6.9. Các kháng sinh chống nấm .....	189
Câu hỏi ôn tập chương 6.....	191
<b>Chương 7. CÁC ACID BÉO CHUA NO VÀ CÁC PROSTAGLANDIN</b>	
Giới thiệu chung.....	192
7.1. Các acid béo acetylenic.....	194
7.2. Các prostaglandin .....	195
Câu hỏi ôn tập chương 7 .....	197
<b>Chương 8. CÁC HORMON</b>	
8.1. Các hormon tuyến yên .....	198
8.2. Hormon hướng vỏ thượng thận .....	198
8.3. Các hormon tuyến giáp .....	200
8.4. Các hormon tuyến tụy .....	201
8.5. Hormon tuyến tùng .....	202
Câu hỏi ôn tập chương 8 .....	203
<b>Chương 9. CÁC NHÓM KHÁC</b>	
9.1. Glucosamin.....	204
9.2. Methylsulfonyl methan (MSM).....	205
9.4. Curcuminoid .....	206
9.5. Resveratrol (3,5,4-trihydroxy-trans-stilben) .....	206
9.6. Mangosteen .....	207
9.7. Coenzym Q <sub>10</sub> .....	207
9.8. Arginin .....	208
9.9. Creatin .....	208
9.10. Lysin .....	209
9.11. Glutamin .....	209
9.12. Lecithin .....	210
9.13. Cân sa .....	210
Câu hỏi ôn tập chương 9 .....	211
Tài liệu tham khảo .....	212
Mục lục .....	214

*Chịu trách nhiệm xuất bản:*

Chủ tịch HĐQT kiêm Tổng Giám đốc NGÔ TRẦN ÁI  
Phó Tổng Giám đốc kiêm Tổng biên tập NGUYỄN QUÝ THAO

*Tổ chức bản thảo và chịu trách nhiệm nội dung:*

Phó Tổng biên tập NGUYỄN VĂN TƯ  
Giám đốc Công ty CP Sách ĐH–DN NGÔ THỊ THANH BÌNH

*Biên tập nội dung và sửa bản in:*

NGUYỄN HỒNG ÁNH

*Trình bày bìa:*

ĐINH XUÂN DŨNG

*Thiết kế sách và chế bản:*

TRỊNH THỰC KIM DUNG

---

## GIÁO TRÌNH CÁC HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC

Mã số: 7K890Y1 – DAI

In 1.000 bản (QĐ : 10), khổ 16 x 24 cm. In tại Nhà in Đại học Quốc Gia Hà Nội.

Địa chỉ : 16 Hàng Chuối, Hà Nội.

Số ĐKKH xuất bản : 196 – 2011/CXB/10 – 140/GD.

In xong và nộp lưu chiểu tháng 4 năm 2011.



**HEVOBCO**

**CÔNG TY CỔ PHẦN SÁCH ĐẠI HỌC - DẠY NGHỀ  
(HIGHER EDUCATIONAL AND VOCATIONAL BOOKS JSC)**

Địa chỉ: 25 Hàn Thuyên - Hà Nội - Tel: 043.9724715

Chi nhánh tại TP. Hồ Chí Minh : 240 Trần Bình Trọng - Quận 5

Email: info@hevobco.com.vn - web: http://www.hevobco.com.vn

## **TÌM ĐỌC SÁCH THAM KHẢO CỦA NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM**

- |  |                                |
|--|--------------------------------|
| 1. Giáo trình Con người và môi trường                                | Lê Văn Khoa (Chủ biên)         |
| 2. Công nghệ sản xuất axit amin<br>và ứng dụng                       | Quản Lê Hà (Chủ biên)          |
| 3. Giáo trình Công nghệ xử lý chất thải rắn<br>nguy hại              | Trịnh Thị Thanh                |
| 4. Sản xuất và sử dụng các chế phẩm sinh<br>học dùng cho nông nghiệp | Lương Đức Phẩm                 |
| 5. Giáo trình Di truyền học sinh vật nhân sơ<br>và virut             | Nguyễn Thị Hồng Vân (Chủ biên) |
| 6. Giáo trình Sinh thái học người                                    | Nguyễn Hữu Nhân (Chủ biên)     |
| 7. Enzym học   | Nguyễn Văn Mùi                 |
| 8. Hướng dẫn giải bài tập tự luận môn<br>Sinh học                    | Nguyễn Văn Long                |
| 9. Giáo trình Các chất điều hoà sinh trưởng<br>thực vật              | Nguyễn Như Khanh               |
| 10. Giáo trình Sinh thái học động vật có<br>xương sống ở cạn         | Lê Vũ Khôi                     |

Bạn đọc có thể mua tại các Công ty Sách - Thiết bị trường học ở các địa phương  
hoặc các Cửa hàng của Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam :

Tại Hà Nội : 25 Hàn Thuyên ; 187B Giảng Võ ; 232 Tây Sơn ; 23 Tràng Tiền ;

Tại Đà Nẵng : Số 15 Nguyễn Chí Thanh ; Số 62 Nguyễn Chí Thanh ;

Tại Thành phố Hồ Chí Minh : Cửa hàng 451B - 453, Hai Bà Trưng – Quận 3 ;  
240 Trần Bình Trọng – Quận 5.

Tại Thành phố Cần Thơ : Số 5/5, đường 30/4 ;

Website : www.nxbgd.vn

8 9 3 4 9 9 4 0 7 6 6 6 1



Giá: 36.000 đ